



REC'D 29 OCT 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

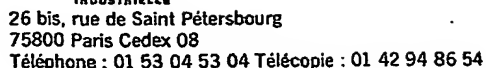
Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

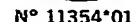
INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

Best Available Copy



Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">Réservé à l'INPI</div> REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 25 JUIL 2003 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0309161 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 25 JUIL 2003		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE <div style="text-align: center;"> GROSSET-FOURNIER & DEMACHY 54, rue Saint-Lazare F-75009 Paris </div> </div>	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> IFB 03 BT INR SILV			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	
		Date : / /	
		N°	
		Date : / /	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	
		N°	
		Date : / /	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
UTILISATION DU GENE <i>SILVER</i> POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date : / / N° Pays ou organisation Date : / / N° Pays ou organisation Date : / / N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	147, rue de l'Université	
	Code postal et ville	F-75338	PARIS CEDEX 07
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 25 JUIL 2003

LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT 0309161

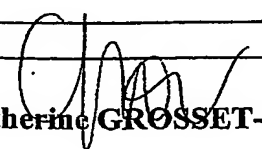
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 260899

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		IFB 03 BT INR SILV	
6 MANDATAIRE			
Nom		GROSSET-FOURNIER	
Prénom		Catherine	
Cabinet ou Société		GROSSET-FOURNIER & DEMACHY	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	54, rue Saint-Lazare	
	Code postal et ville	75009 PARIS	
N° de téléphone (facultatif)		01.42.81.09.58	
N° de télécopie (facultatif)		01.42.81.08.71	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE			
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine GROSSET-FOURNIER Mandataire 422.5/PP.170		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI P. BERNOUIS	

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 25 JUIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 03/09161 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W /260899	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			IFB 03 BT INR SILV		
6 MANDATAIRE					
Nom			GROSSET-FOURNIER		
Prénom			Chantal, Catherine		
Cabinet ou Société			GROSSET-FOURNIER & DEMACHY		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	54, rue Saint-Lazare			
	Code postal et ville	75009 PARIS			
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.42.81.09.58			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.42.81.08.71			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
7 INVENTEUR (S)					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> :		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI		
Chantal, Catherine Mandataire 422.5/PP.112					



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1. / 1..

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

25 JUIL 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0309161

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 829 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)

IFB 03 BT INR SILV

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date / /

N°

Pays ou organisation

Date / /

N°

Pays ou organisation

Date / /

N°

5 DEMANDEUR

Nom ou dénomination sociale

UNIVERSITE DE LIMOGES

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Adresse

Rue

Hôtel Burgy, 13, rue de Genève

Code postal et ville

F-87065

LIMOGES CEDEX

Pays

FRANCE

Nationalité

FRANCAISE

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

5 DEMANDEUR

Nom ou dénomination sociale

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Adresse

Rue

Code postal et ville

Pays

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**

Chantal Grosset-Fournier
Chantal GROSSET-FOURNIER
Mandataire
422.5/PP.112

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

P. BERNOUIS



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

Reçu le 20/11/03

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° .\./.\.

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

25 JUL 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

03/09161

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

03 829 W / 26089

Vos références pour ce dossier (facultatif)

IFB 03 BT INR SILV

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date | / / | N°

Pays ou organisation

Date | / / | N°

Pays ou organisation

Date | / / | N°

5 DEMANDEUR

Nom ou dénomination sociale

UNIVERSITE DE LIMOGES

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Adresse

Rue

Hôtel Burgy, 13, rue de Genève

Code postal et ville

F-87065 | LIMOGES CEDEX

Pays

FRANCE

Nationalité

FRANCAISE

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

5 DEMANDEUR

Nom ou dénomination sociale

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Adressé

Rue

Code postal et ville

Pays

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**

Chantal, Catherine GROSSET-FOURNIER
Mandataire
422.5/PP.112

VISA DE LA PRÉFECTURE
DES DE L'INPI

UTILISATION DU GENE *SILVER* POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES

5

L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

10

Depuis les récentes crises alimentaires en Europe, le consommateur veut être informé sur l'origine du produit : la notion de race est devenue déterminante pour les filières bovines de qualité, car elle est associée à un système d'élevage valorisant le terroir.

15

Le cheptel bovin français compte plus de 20 millions de têtes réparties en une quarantaine de races qui ont généralement une origine régionale bien identifiée et une couleur de robe typique, héritée du travail des premiers éleveurs sélectionneurs aux 18^{ème} et 19^{ème} siècles. Dans le cas de la production de viande bovine de qualité, la race d'origine du produit est une composante déterminante du cahier des charges, que l'éleveur veut garantir au consommateur. Le nom de la race devient une marque mise en valeur par le distributeur (par exemple le label rouge Blason Prestige pour la race Limousine, le label rouge Bœuf Gascon, ou l'AOC Maine-Anjou avec la race Rouge des Prés). Ainsi, les étiquettes des produits, 'label,' précisent l'origine, le cahier des charges, le type d'alimentation et la race, mais présentent aussi le produit sur pied avec une photographie, ce qui montre la valeur informative de l'aspect des animaux, dont la couleur est une composante majeure. Par ailleurs, la coloration de la robe a joué un rôle déterminant dans l'histoire des races bovines : alors qu'une race bovine présente une variabilité des performances et du génome, elle est précisément décrite et fixée pour sa couleur, qui devient donc un élément caractéristique de l'appartenance raciale d'un animal, et des produits qui en dérivent.

20

25

30

La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs d'un gène majeur de la coloration chez les bovins, à savoir du gène *SILVER*, et du fait que le

polymorphisme de ce gène chez les animaux est une caractéristique de l'appartenance raciale d'un animal. Deux allèles de ce gène ont été identifiés. Le premier, l'allèle *si*, propre à la race charolaise est causal(e) de la coloration blanc crème de sa robe. Le deuxième, *si*, affecte la même région que l'allèle charolais et caractérise une autre race bovine, à savoir la race simmental.

Si les marqueurs moléculaires anonymes comme les microsatellites permettent d'attribuer un animal à une race avec une probabilité élevée, ils ne permettent pas pour autant de garantir le respect de tous les critères définissant la race et s'avèrent très peu efficaces dans le cas d'échantillons provenant d'animaux croisés. En revanche, l'invention permet de garantir que les produits commercialisés respectent les critères attachés à la race, et en particulier son standard, attesté par la couleur de la robe. Par ailleurs, pour proposer un test moléculaire de traçabilité individuelle, il faudrait génotyper tous les animaux abattus, afin d'établir la correspondance entre le typage d'un échantillon de viande et le génotype d'un animal donné. Pour la traçabilité raciale, un seul typage est à réaliser pour être comparé au génotype de référence, caractéristique de la race. Le test de traçabilité raciale de la présente invention est plus simple à mettre en œuvre qu'un test de traçabilité individuelle. Dans ce contexte, l'invention permet aujourd'hui de donner aux éleveurs sélectionneurs de la race charolaise un moyen nouveau de garantir la traçabilité raciale de leurs animaux et de permettre, par les mêmes moyens, à tout opérateur économique, de vérifier la fiabilité de son fournisseur dans le cadre de ses accords contractuels, indépendamment d'un dispositif officiel de certification de produits.

L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en œuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, codant pour la protéine bovine *SI* représentée par SEQ ID NO : 2, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en œuvre d'un procédé

d'identification des différentes populations ou races bovines, ou de différents troupeaux bovins regroupant chacun plusieurs populations ou races bovines.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation de séquences nucléotidiques telles que définies ci-dessus, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à une population ou race bovine particulière, ou à un troupeau bovin particulier, ou, au contraire, permettant de certifier l'exclusion de cet animal de cette population ou race, ou de ce troupeau particulier.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques telles que définies ci-dessus, caractérisée en ce que les populations ou races bovines ou troupeaux bovins sont d'origine française.

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée :

– de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si* représentée par SEQ ID NO : 3, codant pour la protéine bovine *si* représentée par SEQ ID NO : 4, ou correspondant à des fragments de cette forme allélique, ladite forme allélique comprenant la mutation G93A par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race charolaise,

– de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si₁* représentée par SEQ ID NO : 5, codant pour la protéine bovine *si₁* représentée par SEQ ID NO : 6, ou correspondant à des fragments de cette forme allélique, ladite forme allélique comprenant une délétion des trois nucléotides TTC situés aux positions 82, 83 et 84 par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race simmental,

– de la séquence nucléotidique correspondant au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou à des fragments de ce gène, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de certifier l'exclusion d'un animal de la race charolaise.

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si₁*, représentées respectivement par SEQ ID NO : 1, 3, et 5, lesdits fragments étant choisis parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 desdites séquences.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation susmentionnée, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si₁*, lesdits fragments étant choisis parmi ceux de 294 nucléotides délimités par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1 et 3, ces fragments étant représentés respectivement par les séquences SEQ ID NO : 7, et SEQ ID NO : 8, et le fragment de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5, ce fragment étant représenté par la séquence SEQ ID NO : 9.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'amorces nucléotidiques permettant d'amplifier le nombre de copies du gène *SILVER*, ou des différentes formes alléliques de ce gène, ou des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, tels que définis ci-dessus, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation d'amorces nucléotidiques susmentionnées, sous forme de couples d'amorces 5'-3', ces couples étant tels que :

- l'amorce 5' est choisie parmi l'amorce SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

- l'amorce 3' est choisie parmi l'amorce SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions

276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention concerne également la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou aux fragments
5 suivants du gène *SI* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 1,

- le fragment SEQ ID NO : 7 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 1.

10 L'invention a également pour objet la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si* bovin représenté par SEQ ID NO : 3, ou aux fragments suivants du gène *si* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 3,

- le fragment SEQ ID NO : 8 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 3.

15 L'invention concerne également la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si₁* bovin représenté par SEQ ID NO : 5, ou aux fragments suivants du gène *si₁* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 5,

- le fragment SEQ ID NO : 9 de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5.

20 L'invention a également pour objet la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle comprend :

- la séquence nucléotidique SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

30 ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques

délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– la séquence nucléotidique SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5 5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 10 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention concerne également les couples d'amorces, dont chacune des deux amorces comprend, indépendamment l'une de l'autre, environ 10 à environ 30 nucléotides, caractérisés en ce qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux 15 séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le 20 nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

L'invention a plus particulièrement pour objet les couples d'amorces pour l'amplification génique tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que :

– l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence 25 SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, telle que définie ci-dessus, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette 30 dernière, telle que définie ci-dessus.

L'invention a également pour objet un procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit

procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

- une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si₁*, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,

- une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé d'identification tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, ou des fragments de ces formes alléliques, est effectué à l'aide d'un couple d'amorces susmentionné.

L'invention concerne plus particulièrement un procédé d'identification tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que :

- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race charolaise ou ayant au moins un ascendant de race charolaise,

- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si₁* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race simmental ou ayant au moins un ascendant de race simmental,

- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *SI*, permet de certifier que ledit échantillon ne provient pas d'un animal de la race charolaise.

L'invention a également pour objet un kit pour la mise en oeuvre d'un procédé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un couple d'amorces susmentionné, et le cas échéant les réactifs nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de la mise en évidence du gène *SILVER* bovin, et de ses formes alléliques *si* et *si₁*.

Légende des figures

– Figure 1 : Transcrit du gène *SILVER* Bovin. La région 5' UTR est de 29 pb. La région 3'UTR a une taille de 107 pb suivie d'une queue polyA. Le site de polyadénylation est souligné. La protéine Pmel17 bovine est formée de 649 acides aminés. Le peptide signal est formé par les 24 premiers acides aminés. L'allèle *si* charolais conduit à la substitution d'une G glycine (G) en position 22 par une arginine (R).

– Figure 2 : Structure génomique de la région codante du gène *SILVER* Bovin. Les amorces SIL10 et SIL9 qui ont permis de l'amplifier à partir de l'ADN génomique sont indiquées. Les différents exons sont en gras. Les coordonnées des exons au niveau de ce fragment d'ADN sont récapitulées dans le tableau 2. Les sites donneurs GT et les sites accepteurs AG de l'épissage sont en italiques. La mutation charolaise (substitution de la guanine par l'adénine) est en position 96 (premier exon).

– Figure 3 : Comparaison des séquences nucléotidiques des transcrits du gène *SILVER* charolais et du transcrit RPE1. Les différences entre les deux séquences sont indiquées en gras. Il s'agit de l'absence de 499 pb de la région 5' mais également des modifications (A1151C), (CAG1458), (G1461A) et (C1864A). La mutation charolaise (G93A) est en position 93 (en gras et italique). Le codon d'initiation ATG de la traduction est en position 30 (en italiques) et le codon de terminaison (TGA) est en position 1977 (en italiques).

– Figure 4 : comparaison de séquences peptidiques déduites du transcrit du gène *SILVER* charolais et de celle déduite du transcrit RPE1. Les différences entre les deux séquences sont en gras. Il s'agit de l'absence des 157 premiers acides aminés mais également des modifications Q4677, G478S, et A612E. La modification (en gras et italique) qui caractérise la race charolaise est en position 22 (G22R).

D) Matériel et méthodes

Extraction des ARNs totaux à partir des échantillons de peaux bovines

L'extraction se pratique à partir d'un échantillon de peau de 2 cm² prélevé sur un individu bovin le plus rapidement possible après son abattage. La peau est rasée avec une lame de scalpel et débarrassée de sa couche adipeuse. L'échantillon est ensuite découpé en petits morceaux. L'extraction des ARNs est réalisée à l'aide du kit "RNeasy Maxi Kit" (Qiagen ; Référence : 75162) selon les recommandations du fournisseur. Les ARN totaux ainsi préparés sont utilisés pour la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). Ils sont également utilisés dans la technique RACE-PCR pour disposer des régions 5' et 3' UTRs (régions non traduites) du transcrit du gène *SILVER*.

Synthèse des ADNcs

5 µg des ARN totaux des race charolaise et salers ont été rétro-transcrits à l'aide de la reverse transcriptase SuperScriptII (Invitrogen ; référence 18064-014), selon les recommandations du fournisseur. Les ADN complémentaires ainsi obtenus sont utilisés comme matrice pour obtenir en particulier la partie codante du gène *SILVER*.

Obtention des extrémités 5' et 3' d'ADN complémentaire

Le kit, SMART RACE cDNA Amplification Kit (Clontech ; référence K1811-1) a été utilisé pour obtenir des ADN complémentaires ligaturés à des adaptateurs en 5' et en 3'. 5 µg d'ARN totaux ont été utilisés selon les recommandations du fournisseur (Clontech).

Purification de l'ADN génomique à partir des échantillons de sang

5 ml de sang prélevé sur EDTA, transféré dans un tube 50 ml (Nalgène) sont dilués avec 4 volumes de TE 20 : 5 (Tris 20 mM : EDTA 5 mM). L'échantillon est ensuite incubé 15 min sur glace pour que la lyse des hématies ait lieu. Après une centrifugation de 4000 tpm pendant 20 min à 4°C le surnageant est éliminé doucement. Les cellules sont ensuite remises en suspension dans 15 ml de TE 20 : 5, suivi d'une centrifugation pendant 15 min à 4000 tpm et à 4°C. Deux lavages sont effectués (jusqu'à ce que le culot soit translucide). Le culot est ensuite repris dans 1/2 du volume

de sang de départ avec du TE 20 : 5, auquel on rajoute du SDS (1% final) et de la protéinase K (200 µg/ml final). Le mélange est incubé sous agitation (300 tpm) toute la nuit à 37 °C. L'ADN est ensuite précipité par addition de 1/3 du volume en acétate d'ammonium 7,5 M et 2 volumes d'éthanol absolu froid. Le culot est ensuite lavé avec de l'éthanol à 70%, séché, et repris (100 ng/µl) dans de l'eau et conservé à 4°C.

Amplifications par la technique PCR

Les amplifications de fragments d'ADN comportent invariablement une phase de dénaturation, une phase d'hybridation et une phase d'élongation. Ce cycle est répété 35 fois et il est suivi d'une étape d'élongation de 7 min. La durée de chacune des phases ainsi que les amorces utilisées seront précisés pour chaque amplification.

Purification de fragments d'ADN après séparation sur gel

Cette technique d'élution est utilisée dans les cas où il s'avère nécessaire de séparer un fragment d'intérêt de l'ADN contaminant, comme par exemple pour la préparation d'un insert avant clonage. Pour cela, on a utilisé le kit « QiaQuick Gel Extraction kit » (Qiagen, référence 28706) selon les recommandations du fabricant.

Technique de clonage

Les inventeurs ont utilisé pour cloner les fragments d'ADN, deux types de vecteurs commerciaux (Invitrogen). Le vecteur pCR2.1-TOPO (référence K4500-01) pour le clonage de fragments d'ADN de taille inférieure à 2 kpb et le vecteur TOPO XL (référence K4750-20) pour le clonage de fragments de tailles supérieures à 2 kpb. Le clonage s'effectue selon les recommandations du fournisseur.

Séquençage de fragments d'ADN

Les séquences de fragments d'ADN clonés sont déterminées selon le principe de la technique de Sanger à l'aide d'un séquenceur automatique (ABI Prism 310 Genetic Analyser, Perkin Elmer).

Les réactions de séquençage sont menées grâce à l'utilisation d'une enzyme thermostable. Elles nécessitent environ 200 à 400 ng de matrice plasmidique, un mélange réactionnel commercial (Terminator Ready Mix, PRISM Ready Reaction

Ampli *Taq* FS, Perkin Elmer) contenant les dNTPs, les ddNTPs, le $MgCl_2$ et l'ADN polymérase (*Taq* FS) ainsi que 15 pmol d'amorce. Vingt-cinq cycles sont réalisés dans un volume final de 20 μ L : dénaturation à 96 °C 10 s, hybridation de l'amorce à 55 °C 5 s et élongation à 60 °C 4 min. L'ADN néosynthétisé est précipité par 80 μ L d'isopropanol 75%, lavé par 250 μ L d'isopropanol 75% afin d'éliminer les réactifs non utilisés qui pourraient perturber la migration, séché puis repris dans 20 μ L de TSR avant d'être dénaturé par traitement thermique.

II) Résultats

Données expérimentales

Isolement des régions 5' et 3' UTRs du gène *SILVER* de la race bovine charolaise

Les régions 5' et 3' UTRs (régions non traduites du transcrit) du gène *SILVER* de la race charolaise ont été obtenues à l'aide de couples d'amorces (Fig. 1) (SIL1/UPM et SIL2/NUP) et (SIL3/UPM et SIL4/NUP) respectivement. Ces amorces ont été déduites à partir de régions conservées des gènes *SILVER* humain (ACC. AK092881) et murin (ACC. AK012808) disponibles dans les banques de données. Dans les deux cas une PCR dite nichée est nécessaire pour obtenir un produit d'amplification. 1,5 μ L d'ADNc couplé aux adaptateurs ont été utilisés comme matrice. Nous avons utilisé la polymérase Abgene (Référence AM-266-615) selon les recommandations du fournisseur. Les conditions PCR sont les suivantes : 94°C 2min, (94°C 30, 61°C 30sec, 72°C 1min) X 35 cycles, 72°C 7min.

Obtention de la région 5'UTR

Après une première amplification avec le couple d'amorce SIL1/UPM (UPM : 10X Universal Primer A Mix ; Clontech), une seconde PCR avec le couple d'amorces SIL2/NUP (NUP : Nested Universal Primer A ; Clontech) a été réalisée avec 1,5 μ L de la première PCR dans les mêmes conditions d'amplification. L'amplifiat obtenu est ligaturé dans le vecteur pCR 2.1-TOPO et séquencé. La séquence obtenue comporte (Fig. 1) la région 5'UTR de 29 pb et 236 pb de la région codante du gène *SILVER*.

Obtention de la région 3'UTR

La même procédure a été employée pour obtenir la région 3'UTR du gène en utilisant les couples d'amorces SIL3/UPM et SIL4/NUP en première et en deuxième PCR respectivement. L'amplifiat obtenu a été également ligaturé dans le vecteur pCR 2.1-TOPO et séquencé. La séquence obtenue comporte les 27 dernières paires de bases de la région codante (Fig. 1) suivie de la région 3'UTR d'une taille de 107 pb et se termine par une queue poly(A).

Isolement de la totalité de la partie codante du gène *SILVER*

A partir des informations de séquence des régions 5' et 3' UTRs (Fig. 1) nous avons fait synthétiser trois amorces SIL5 (sens), SIL6 et SIL17 (anti-sens). Ces amorces ont été utilisées en première PCR (SIL5/SIL6) et en deuxième PCR (SIL5/SIL7) pour amplifier la totalité de la partie codante du gène *SILVER* à partir de l'ADNc des races charolaise et salers. 4 µl de chacun des amplifiats (charolais et salers) ont été clonés séparément dans le vecteur TOPO XL (Invitrogen) et séquencés. La figure 1 présente la totalité de la séquence obtenue pour la race charolaise.

Découverte de l'allèle charolais

La comparaison des séquences codantes du gène *SILVER* charolais et salers a révélé une seule différence : la substitution d'une guanine (Fig. 1) en position 64 chez le salers en une adénine chez le charolais. Nous avons désigné cet allèle du gène *SILVER* : *si*.

Etablissement de la structure génomique de la partie codante du gène *SILVER*

Pour obtenir la totalité de l'information génétique contenant la partie codante du gène *SILVER* de la race charolaise, nous avons utilisé le couple d'amorces SIL5/SIL9 (Fig. 1). En utilisant une Taq polymérase (Expand Long Template PCR System, Roche, référence 1 681 834) qui permet d'amplifier des fragments d'ADN jusqu'à 20 kpb, nous avons obtenu un fragment d'ADN génomique charolais d'environ 8 kpb. Ce dernier a

été cloné dans le vecteur TOPO XL (Invitrogen) et entièrement séquencé. La figure 2 représente la structure exon/intron de la partie codante du gène *SILVER* charolais.

Génotypage de l'allèle *si*

Pour l'étude de cette région, nous avons fait synthétiser une amorce (SIL8) dans la première région intronique (Fig. 2). En utilisant le couple d'amorce SIL10/SIL8, on obtient un fragment d'ADN génomique de 294 pb. Le séquençage direct de l'amplifiat nous renseigne immédiatement sur la situation de la mutation charolaise dans les autres races. Nous avons également analysé le cas de certains croisés dont l'un des parents est un individu charolais. Le tableau 1 ci-après présente les résultats du génotypage de allèle *si* et pour différentes races bovines.

Races bovines	Allèles du gène <i>SILVER</i>					Nombre d'individus testés
	<i>si/si</i>	<i>SI/SI</i>	<i>SI/si</i>	<i>si/si₁</i>	<i>SI/si₁</i>	
Charolaise	+	-	-	-	-	41
Limousine	-	+	-	-	-	11
Blonde d'Aquitaine	-	+	-	-	-	5
Salers	-	+	-	-	-	8
Maine Anjou	-	+	-	-	-	3
Montbéliarde	-	+	-	-	-	3
Gasconne	-	+	-	-	-	12
Aubrac	-	+	-	-	-	10
Parthenaise	-	+	-	-	-	3
Bazadaise	-	+	-	-	-	6
Normande	-	+	-	-	-	10
Blanc bleue	-	+	-	-	-	6
Prim'Holstein	-	+	-	-	-	1

Croisés	4	-	-	+	-	-	5
Charolaise	1	-	-	-	+	-	
		-	-	-	-	-	
Simmental	2	-	+	-	-	-	12
5		-	-	-	-	+	
française	5	-	-	-	-	-	
		+	-	-	-	-	

Tableau 1 : Génotypage de l'allèle *si* et *si_i* de différentes races bovines. L'allèle *si* est caractéristique de tous les individus de la race Charolaise. Cinq animaux croisés dont l'un des parents est charolais ont été également génotypés pour l'allèle *si*. Un des croisés est hétérozygote *si/si_i*. Il porte l'allèle charolais *si* et l'allèle *si_i*. L'allèle *si_i* caractérise les individus d'origine Simmental.

III) Analyse des données expérimentales

Transcrit et produit du gène *SILVER* bovin

L'ARNm du gène *SILVER* bovin a une taille de 2086 pb. Les région 5' et 3' UTRs ont une taille de 29 pb et 107 pb respectivement (Fig.1). Le cadre de lecture ouvert a une taille de 1950 pb et code une protéine de 649 acides aminés avec un peptide signal de 24 acides aminés (Fig. 1).

Structure génomique de la partie codante

La partie codante du gène *SILVER* bovin comporte 11 exons et 10 introns (Fig.2). Les taille et la position des différents exons sont mentionnées dans le tableau 2 ci-après. Les sites donneurs (GT) et accepteurs (AG) de l'épissage sont parfaitement conservés.

Exons codants	Coordonnées au niveau		Tailles pb
	Génomique	Transcrit	
Exon1	22-97	30-105	76
Exon2	2318-2428	106-216	111
Exon3	2574-2720	217-363	147
Exon4	3796-3930	364-498	135
Exon5	4307-4468	499-660	162
Exon6	4725-5405	661-1341	681
Exon7	6313-6429	1342-1458	117
Exon8	6673-6757	1459-1543	85
Exon9	6867-7072	1544-1749	206
Exon10	7180-7267	1750-1837	88
Exon11	7890-8031	1838-1979	142

Tableau 2 : Positions des exons codants au niveau génomique et au niveau du transcrit du gène *SILVER* Bovin. La position du premier nucléotide au niveau génomique correspond au premier nucléotide 5' de l'amorce SIL10 (Fig. 2). Au niveau du transcrit le premier nucléotide correspond au démarrage de la transcription (Fig. 1).

Appartenance raciale de l'allèle *si* et la découverte d'un nouvel allèle

L'analyse des données du génotypage (tableau 1) démontre que l'allèle *si* à l'état homozygote est rencontré uniquement pour les individus appartenant à la race charolaise. Les individus croisés de première génération dont l'un des parents est charolais sont également identifiables par leur génotype hétérozygote (*si/SI*).

Un des croisés (tableau 1) que nous avons analysé présente le génotype suivant : *si/si_l*. Il porte l'allèle charolais et un nouvel allèle *si_l*. L'allèle *si_l*, se caractérise (Fig. 1) par la délétion de trois nucléotides T, T, et C en position 53, 54 et 55 respectivement ($\Delta T53$, $\Delta T54$ et $\Delta C55$). Les positions sont indiquées par rapport au premier nucléotide (adénine A) du démarrage de la traduction. Cette délétion engendre (Fig.1) la perte d'un acide aminé leucine en position 18 ($\Delta L18$). Du fait de la position de cette délétion (adjacente à la mutation charolaise) en plus du rôle de l'acide aminé (leucine) dans l'efficacité de l'élimination du peptide signal, ce deuxième allèle du gène *SILVER* doit avoir un effet similaire à l'allèle charolais : une dilution de la couleur de la robe. Une des races, si non la seule qui possède un effet de dilution similaire à celui du charolais est la race Simmental.

Génotypage de l'allèle *si₁*

Nous avons génotypé 12 individus appartenant à la race Simmental française. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1. L'allèle *si₁* est rencontré dans la race simmental française à l'état homozygote (*si₁/si₁*) et à l'état hétérozygote (*si₁/SI*). L'allèle sauvage à l'état homozygote (*SI/SI*) est également rencontré.

Homologies avec les données disponibles dans les banques

1. Données humaines et murines

La protéine Silver bovine (nommée également Pmel17) présente 79% et 76% d'homologie avec ses homologues humain (ACC. AK092881) et murin (ACC. AK092881) respectivement. Il est à noter que l'acide aminé Glycine (G) qui se trouve substitué par une arginine (R) dans le cas de la race bovine charolaise (Fig.1) est conservé chez les autres bovins, l'homme et la souris.

2. Données bovines

La comparaison de la séquence du transcrit du gène *SILVER* bovin avec les données disponibles dans les banques révèle la présence d'informations de séquences du gène *SILVER* bovin. Ces séquences sont de deux types : des ESTs (ACC : BM106313 ; AW352955 ; AW478070 ; BF604634 ; BF599555), mais également une séquence partielle (ACC : M81193) du transcrit du gène *SILVER* bovin.

Cette séquence partielle a été publiée sous le nom de RPE1 (retinal pigment epithelium) en 1992 par Kim RY et Wistow GJ (The cDNA RPE1 and monoclonal antibody HMB-50 define gene products preferentially expressed in retinal pigment epithelium, Exp Eye Res 1992 Nov ; 55 (5) : 657-62). Elle a été isolée à partir de l'épithélium rétinien. La séquence RPE1 (Fig. 3) publiée par Kim et Wiston correspond probablement à une séquence partielle du transcrit du gène *SILVER* bovin ou à un isoforme du même gène, exprimé au niveau de la rétine. Il lui manque (Fig. 3) en effet 499 pb de la région 5', région où se trouve justement la mutation charolaise. La séquence diffère également de celle que nous avons identifié pour le gène *SILVER* par : la substitution de l'adénine en position 1151 par une cytosine (A1151C) ; la délétion du codon CAG en position 1458 (Δ CAG1458) ; la substitution de la guanine en position 1461 par une adénine (G1461A) et la substitution de la cytosine en position 1864 par

une adénine (C1864A). Les positions sont citées par rapport au transcrit bovin charolais (Fig. 3).

Ces différences au niveau de la séquence nucléotidique se traduisent par des modifications au niveau peptidique (Fig. 4). La délétion Δ CAG1458 conduit à la délétion de l'acide aminé glutamine en position 477 (Δ Q477) ; la substitution G1461A au remplacement de l'acide aminé glycine par l'acide aminé sérine en position 478 (G478S) et la substitution C1864A au changement de l'acide aminé alanine en position 612 par l'acide glutamique (A612E). La substitution A1151C est silencieuse. La position des acides aminés est citée par rapport à la séquence peptidique que nous avons déterminée (Fig. 4).

III) Commentaire et Discussion

La mutation *si* identifiée constitue le premier et unique marqueur moléculaire et génétique caractérisant une seule race bovine en l'occurrence la race charolaise à l'exclusion de toutes les autres races. Sa découverte résulte de l'analyse des données phénotypiques et moléculaires obtenues chez la souris et l'homme publiées par d'autres auteurs (Berson et *al.*, Mol Biol Cell 2001 12(11):3451-64 ; Raposo et *al.*, J Cell Biol. 2001 Feb 19;152 (4):809-24 ; Kwon et *al.*, Nucleic Acids Res. 1995 Jan 11, 23(1):154-8 ; Kwon et al Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 Oct 15; 88(20):9228-32 ; Kim et al., 1992, Exp Eye Res Nov;55(5):657-62.). Elle prend en compte les travaux concernant la structure des mélanosomes chez les bovins (Renieri et al., Pigment Cell Res. (1993), 6, 165-170). Elle est également basée sur une réévaluation des données de séquences murines, humaines et bovines disponibles dans les banques. Elle est aussi l'aboutissement d'un travail expérimental spécifique exploitant le génome des races bovines sélectionnées par les professionnels sur la base de leur phénotype de coloration de la robe.

Le marqueur génétique, sujet de cette innovation, caractérise l'allèle du gène bovin *SILVER* (nommé également *PMEL 17*, *GP100* ou *ME20M*). Le gène *silver* de la souris participe à la biogenèse du mélanosome et cela est également probable chez les autres mammifères. La mutation du gène bovin *PMEL17* (*SILVER*) identifie ce dernier comme le gène de dilution, nommé ainsi précédemment sur la base des nombreuses

observations découlant de l'analyse des phénotypes d'animaux croisés, l'un des parents étant un charolais de race pure (inscrit au Herd Book).

L'allèle *si* charolais du gène *PMEL17* est caractérisé par la substitution de la guanine en (Fig.1) position 64 par une adénine (G64A). Cette substitution modifie le codon GGG en position 22, spécifiant l'acide aminé glycine ou G, en un codon AGG spécifiant l'arginine ou R (le nucléotide n°1 correspond à l'adénine du codon de démarrage ATG qui spécifie la méthionine ou M ; Fig. 1).

La mutation charolaise G64A affecte le peptide signal de la protéine PMEL 17, en un site essentiel pour sa maturation correcte dans le réticulum endoplasmique du mélanocyte. Ainsi, la protéine PMEL 17 incorrectement maturée ne peut plus s'engager dans la voie normale de son adressage au mélanosome via l'appareil de Golgi, organelle au sein duquel s'effectue la glycosylation. La PMEL 17 mutée ne peut donc pas atteindre finalement sous une forme correcte le mélanosome où sa fonction normale est de participer à la matrice sur laquelle s'effectue la polymérisation des mélanines et leur fixation. Le mélanosome charolais n'est donc pas ou très peu coloré, en raison du défaut structural ou de l'absence de la protéine PMEL17. A l'état homozygote, les deux allèles du gène *SILVER* sont mutés, ce qui a pour conséquence que toutes les protéines PMEL17 sont inefficaces dans la polymérisation et le dépôt des mélanines. Ainsi la mutation G64A conduit à la formation de la couleur « blanc crémeux », typique du bovin charolais. A l'état hétérozygote, un seul allèle est muté ce qui entraîne probablement que seule une moitié des protéines PMEL17 est inefficace. Le défaut partiel de la matrice du mélanosome se manifeste par une dilution de la couleur de l'animal croisé.

Dans le cas du deuxième allèle *si₁*, il s'agit de la délétion de trois nucléotides (ΔT53, ΔT54 et ΔC55) dans la région codant le peptide signal. Cet allèle *si₁* conduit précisément à la délétion d'un acide aminé hydrophobe (leucine). Du fait de la position de cette délétion (adjacente à la mutation charolaise) en plus du rôle de l'acide aminé (leucine) dans l'efficacité de l'élimination du peptide signal, ce deuxième allèle du gène *SILVER* aura un effet similaire à l'allèle charolais : une dilution de la couleur de la robe. Nous avons génotypé 12 individus de la race simmental française. 5 individus sont homozygotes *si₁/si₁*, 5 autres sont hétérozygotes *SI/si₁* et deux possèdent l'allèle sauvage à l'état homozygote (*SI/SI*).

La race simmental a le même ancêtre commun datant du moyen âge et dont le berceau se trouve dans la vallée de la rivière «Simme» en suisse, dans l'Oberland bernois (canton de Berne).

5 L'hétérozygotie que présente la race simmental française n'est pas surprenante dans la mesure où elle fait partie des races laitières en France qui sont très ouvertes sur l'extérieur, où la proportion de gènes étrangers atteint ou dépasse 75% (Boichard et al. 1996, INRA Prod. Anim., 9 (5), 323-335).

REVENDEICATIONS

1. Utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

2. Utilisation selon la revendication 1, de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, codant pour la protéine bovine SI représentée par SEQ ID NO : 2, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races bovines, ou de différents troupeaux bovins regroupant chacun plusieurs populations ou races bovines.

3. Utilisation de séquences nucléotidiques selon la revendication 1 ou 2, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à une population ou race bovine particulière, ou à un troupeau bovin particulier, ou, au contraire, permettant de certifier l'exclusion de cet animal de cette population ou race, ou de ce troupeau particulier.

4. Utilisation de séquences nucléotidiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les populations ou races bovines ou troupeaux bovins sont d'origine française.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 :

— de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si* représentée par SEQ ID NO : 3, codant pour la protéine bovine si représentée par SEQ ID NO : 4, ou à des fragments de cette forme allélique comprenant la mutation G93A par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race charolaise,

— de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si₁*, représentée par SEQ ID NO : 5, codant pour la protéine bovine *si₁*, représentée par SEQ ID NO : 6, ou à des fragments de cette forme allélique comprenant une délétion des trois nucléotides TTC situés aux positions 82, 83 et 84 par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race simmental,

— de la séquence nucléotidique correspondant au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou à des fragments de ce gène, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de certifier l'exclusion d'un animal de la race charolaise.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si₁*, représentées respectivement par SEQ ID NO : 1, 3, et 5, lesdits fragments étant choisis parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 desdites séquences.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si₁*, lesdits fragments étant choisis parmi ceux de 294 nucléotides délimités par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1 et 3, ces fragments étant représentés respectivement par les séquences SEQ ID NO : 7, et SEQ ID NO : 8, et le fragment de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5, ce fragment étant représenté par la séquence SEQ ID NO : 9.

8. Utilisation d'amorces nucléotidiques permettant d'amplifier le nombre de copies du gène *SILVER*, ou des différentes formes alléliques de ce gène, ou des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, tels que définis dans l'une des revendications 1 à 7, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

9. Utilisation d'amorces nucléotidiques selon la revendication 8, sous forme de couples d'amorces 5'-3', ces couples étant tels que :

– l'amorce 5' est choisie parmi l'amorce SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– l'amorce 3' est choisie parmi l'amorce SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

10. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou aux fragments suivants du gène *SI* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 1,

– le fragment SEQ ID NO : 7 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 1.

11. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si* bovin représenté par SEQ ID NO : 3, ou aux fragments suivants du gène *si* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 3,

– le fragment SEQ ID NO : 8 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 3.

12. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si₁* bovin représenté par SEQ ID NO : 5, ou aux fragments suivants du gène *si₁* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 5,

– le fragment SEQ ID NO : 9 de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5.

13. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle comprend :

– la séquence nucléotidique SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– la séquence nucléotidique SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

14. Couples d'amorces, dont chacune des deux amorces comprend, indépendamment l'une de l'autre, environ 10 à environ 30 nucléotides, caractérisés en ce

qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

15. Couples d'amorces pour l'amplification génique selon la revendication 10, caractérisé en ce que :

– l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13.

16. Procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

– une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si*₁, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,

– une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

15. Couples d'amorces pour l'amplification génique selon la revendication 14, caractérisé en ce que :

– l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13.

16. Procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

– une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si₁*, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,

– une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

17. Procédé d'identification selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, ou des fragments de ces formes alléliques, est effectué à l'aide d'un couple d'amorces selon la revendication 14 ou 15.

5

18. Procédé d'identification selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que :

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race charolaise ou ayant au moins un ascendant de race charolaise,

10

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si₁* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race simmental ou ayant au moins un ascendant de race simmental,

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *SI*, permet de certifier que ledit échantillon ne provient pas d'un animal de la race charolaise.

15

19. Kit pour la mise en oeuvre d'un procédé selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un couple d'amorces selon la revendication 14 ou 15, et le cas échéant les réactifs nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*.

20

2/9

P	E	V	S	T	T	E	P	S	G	T	T	V	T	Q	G	T	T	406
CCT	GAA	GTG	TCA	ACT	ACA	GAG	CCC	TCT	GGA	ACC	ACA	GTT	ACA	CAG	GGA	ACA	ACT	1218
P	E	L	V	E	T	T	A	G	E	V	S	T	P	E	P	A	G	424
CCA	GAG	CTG	GTG	GAG	ACC	ACA	GCT	GGA	GAG	GTG	TCC	ACT	CCT	GAG	CCT	GCG	GGT	1272
S	N	T	S	S	F	M	P	T	E	G	T	A	G	S	L	S	P	442
TCA	AAT	ACT	AGC	TCA	TTC	ATG	CCT	ACA	GAA	GGT	ACT	GCA	GGC	TCC	CTG	AGT	CCC	1326
L	P	D	D	T	A	T	L	V	L	E	K	R	Q	A	P	L	D	460
CTG	CCG	GAT	GAC	ACT	GCC	ACC	TTA	GTC	CTG	GAG	AAG	CGC	CAA	GCC	CCC	CTG	GAT	1380
C	V	L	Y	R	Y	G	S	F	S	L	T	L	D	I	V	Q	G	478
TGT	GTT	CTG	TAT	CGC	TAT	GGC	TCC	TTT	TCC	CTC	ACC	CTG	GAC	ATT	GTC	CAG	GGT	1434
I	E	S	A	E	I	L	Q	A	V	S	S	S	E	G	D	A	F	496
ATT	GAG	AGT	GCT	GAG	ATC	CTA	CAG	GCT	GTG	TCA	TCC	AGT	GAA	GGA	GAT	GCA	TTT	1488
E	L	T	V	S	C	Q	G	G	L	P	K	E	A	C	M	D	I	514
GAG	CTG	ACT	GTG	TCT	TGC	CAA	GGC	GGG	CTA	CCC	AAG	GAA	GCC	TGC	ATG	GAC	ATC	1542
S	S	P	G	C	Q	L	P	A	Q	R	L	C	Q	P	V	P	P	532
TCA	TCG	CCA	GGG	TGT	CAG	CTG	CCT	GCC	CAG	CGG	CTG	TGT	CAG	CCT	GTG	CCC	CCC	1596
S	P	A	C	Q	L	V	L	H	Q	V	L	K	G	G	S	G	T	550
AGC	CCA	GCC	TGC	CAG	CTG	GTT	TTG	CAC	CAG	GTA	CTG	AAG	GGT	GGC	TCA	GGG	ACC	1650
Y	C	L	N	V	S	L	A	D	A	N	S	L	A	M	V	S	T	568
TAC	TGC	CTC	AAT	GTG	TCT	TTG	GCT	GAT	GCC	AAT	AGC	CTG	GCG	ATG	GTC	AGC	ACC	1704
SIL3 →																		
Q	L	V	M	P	G	Q	E	A	G	L	R	Q	A	P	L	F	V	586
CAG	CTT	GTC	ATG	CCT	GGG	CAA	GAA	GCA	GGC	CTC	AGG	CAG	GCT	CCT	CTG	TTC	GTG	1758
G	I	L	L	V	L	T	A	L	L	L	A	S	L	I	Y	R	R	604
GGC	ATC	TTG	CTG	GTG	CTA	ACA	GCT	TTG	TTG	CTT	GCA	TCT	CTG	ATA	TAC	AGG	CGA	1812
R	L	M	K	Q	G	S	A	V	P	L	P	Q	L	P	H	G	R	622
AGA	CTT	ATG	AAG	CAA	GGC	TCA	GCA	GTC	CCC	CTT	CCC	CAG	CTG	CCA	CAC	GGT	AGA	1866
T	Q	W	L	R	L	P	W	V	F	R	S	C	P	I	G	E	S	640
ACC	CAG	TGG	CTA	CGT	CTG	CCC	TGG	GTC	TTC	CGC	TCT	TGC	CCC	ATT	GGT	GAG	AGC	1920
K	P	L	L	S	G	Q	Q	V	*	← SIL7								649
AAA	CCC	CTC	CTC	AGT	GGA	CAG	CAG	GTC	TGA	GTG	CTC	TTA	TGT	GAA	GTC	ATG	ATT	1974
SIL4 →																		
TAC	CCA	GGT	GGA	CAG	CAA	GGC	CTG	TCT	TTT	CTC	TGG	TCT	TCC	CTC	AGA	GAC	TAC	2028
← SIL6																		
CAT	TGC	CTG	AAA	TAA	AGA	CTC	AGA	ACT	TG	SIL9								2057
← 3'UTR																		
Poly(A)																		

Figure 1 (suite)

3/9

SIL10

GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTGGTCTGAGAAAAATACCTTCTCCATGTGGCTCTGATGGGTGTTCTTCTGGC 80
 TGTAAAGAACACAGAGGTGAGTGTGGGATGTTGGACATGAACAAGTGTGAATTTGGGGTTGCACACCTGCTCTGGTTTT 160
 TCTCTCCCTAAAAATGGAAGATATCAGTAGTGCTTCAGGTGTCTCCCACCCATTTGATTTAGTGAGGACATGGGCAACTGA 240
 GCTCCCTCCCCACATGAAGATTTGGGTGCATGTGTGTTTCAGGCACTTGGGACTGAACCTGAAAAACAACCCCATCTACCTG 320
 GATGGGTGAGAGAACAGTATGTCTCCGTGGCCCTAATTTTGTAGATGCTCTGAATAGTGAGCTGGAACATGGGTGCCAAGG 400
 TAGTAAATGAGTGGAACTCATTTAGGCTTTGTCTCAGGCACTTGGGATAGGGTATTTAGGAGATAGAGAAAGATAGGA 480
 GATAGGAGAAAGGAGAAAGAGGATGTGGTATTGGATAGAAGGGTAATGAGGCACCTCATCCCTCTTTGGGATGGGCATG 560
 GGTGAACACAGCCAGGCTTTTGTCTGGGGCTGGAAGAGACAGGCAGAGGGTCTCAGCTGAGCATCACATGAAAGGGC 640
 TCTGGGGGATTGGGGCTCGTGACAGGAGCAAGCGGGTGGGGTGGGGATGGTGAGAGGGTCTGGAATGTCCCGTGCTGC 720
 TCTGAGAGGGGAGGATTGGGAGTGGAGAAAGAATGGGGCATCTTATGATTCTCTTGTCTTGTGGTGAGGTATTCAGTGG 800
 GATAATTCTAGATCCTCCCCAAGAGATCAACCAGGTTTCTGGTACATGTTAGAGATGGAGTGAGGATAGTCTGTGATG 880
 TGCAGAAATATCTACATTGTACCCAGTGCCCCCTTTCTCTAGATCCCTGGTCTCACAGACTTCTTGGAACTTCTCCTTG 960
 ATCTGACTTCCCTCATTCATGGTGTCAATTTCAAGTCTTATTCTTTTACTATGTTCTGTTATTGTATTCTGGAATATCCTG 1040
 TTCATATGTGTCCACCAAGGCTCTTAATATGTTGTGCTTACTTTTTGGATCCAGATTTTTAAATCATAAGAAGACATT 1120
 TTTATATAGTTTCATGAAATTTTGCATGGACTGAGTTTGATAATTTTGTTTAGTGTGAATTAACATTGTGTTTATTTAAGA 1200
 AAAAAAATATTTTTTACAGAAACCTACTGAATTTGTAGGGTTTTAAATAACATGATGTCTGGGATTGCTTTTGAAT 1280
 GCTTCAGCCAAAAACAAACGAACAACAAAAATAAGGATAGATAAAGCAAATGTGACAAATGCTGATAGTTGTTGGAC 1360
 CTTGGGGAGACACATGCAGAGCCATCACATCACTTTTTTTCAGACATCTTCTTGGTCACTTATAATCATTTTGTGTTGTC 1440
 CCCACTCCCAATTTCTACTTGCTCTAGTCCATCCTCCTCACTGCTTGCCAAAGTGATCCTTCTAAAACACAAATCTGAT 1520
 CATATTCAAAAAGCTTTTGAAGGGTAAGTTTTATGGTATATGCCATATATCAGTACAACAAACAAATCGTCTGAGGTGC 1600
 CGTTGCCTACAGGATAAAGTCCAACCTCTTGCCTGGCACTCCAAGCCCCACTCTATCTTCTTGGCCTCATCTCTCAT 1680
 GATGTACATCAGCCACATTGCTAGTGTCTGCTCATGGCCTTCTGCCTAGAATGCTTTATGCCCCAGCCAACTATTTACTG 1760
 TCTTCTTCAGTCGACCAGAGTGCAATTTACCTGTTTAAATCTATCATTTTGTATACATTGTGCATGTCTATTATGGCT 1840
 CATATTAAGCAATGCCTTGGATTATAGTAATTTATGTATATGTCTATTTTCATATACTTTAACCTGAACCCCTTCAGAACC 1920
 ATTTCTTTTTCATTTCTTAAGTTCTTTGCACCTAGCCAGTGCCTGGTACGTCGTGGGTATTTCAGTAGATTAAAAATGCAC 2000
 TTTAAGGAACCTCCCTTGTTGTCCATCAAGTGCTAAGGCTCTGTGCTCCCAATGCAGGGGACCAGGGTTCAATCTCAGG 2080
 TCAGGGAACTAGATCCACAGGTCACTAAGAGTTTGAAGCCACAACCTACCTGACCTCACATGCCACAACCTAATCGA 2160
 AGATCCCTCGTGCTGCAACTAAGTCCTAGTGCAAGTAAATATATTTTTTTAATGCACTTTGAATGTGAGAATGAATGATG 2240
 TGTACAGACACTGTTGTCCCTGAGAAGGGAGTGAGTAATGATTTGAGGGCCCTCATAGTATATCTTCTTTTATAGGAC 2320
 CCAGAGACAGGCACTGGCTTGGTGTCTCAAGGCAGCTCAGAATTAAAGCATGGAACAGACAGCTGTATCCAGAGTGGACA 2400
 GAAAGCCAGGGGCTGACTGCTGGAGAGGTAGGAACCTTGCAATTTCCAGGGAGGATATGGTGGAATGGGTGGGGAGGG 2480
 GAACGGGGTTGAATGTACTTAGGAAGATAGGAAGGAAAAGGCATACAGGGAGGAGAAGCCAAGGAGCTAATTAATGCAG 2560
 CTGCCCTTTTCAGGTGGCCACATATCCCTGAAGGTCAGCAATGATGGGCTTCACTGATTGGGGCAAATGCTTCCTTCTC 2640
 TATTGCTTGCACCTTCTCAAAAGCCAAAAGGTGCTGCCAGATGGGCAGGTCATCTGGGCCAACAACACCATCATCAATG 2720
 GTGAGTACCTCTCCGCTCCTTCCCAAGGTCAGAAATCCCTGGTATCCCAATGAGCTCAAGGAATCCTCCTCCTTTTT 2800
 TTTTTTTTTTTTTTTTACAAATATATATGTAACACATATTCACTGCAGAAAATTAGAAAACACAGATAAACCAAAAAGA 2880

Figure 2

4/9

AAAAAATTATAGTCCCCAAATGGGGCACAGAAGACCCAGTGGACATAGAAGTTGGATAGACTTGGATTAAACTGGTT 2960

ACCAGTATGTGACCCTGGACAAGTCACTGAATTGTTTTGTTCTTCCATTCCCTTATCTATAGAATGGGGATGATAACACT 3040

TTAAAAGGTTCTTGTAAAGGATTAAAATGTGATAATATATAAAGATTTTAGCATAATGCCTGCCCTGTGCTGTGCTTAGTA 3120

CCTTAGTTTAGACGCTTTGCAACCCCATGGACTGTAGCCCACCAGGCTCCTCTGTCCATGTGGATTCTGCAGGCAAGAAT 3200

ACTGGAGTGGGTCAACATGCACCTCCTCCAGGGGATCTTCCCACTCAGGGATCGAACCAGGTCCTAGCCTACAGTATTA 3280

ATTGATGCTGTTATTTTTACTTTTTATCCCACTAGCTAGAGCACATCATCTAGACATTTTGATACATGGCCTACCAATTT 3360

GTGTCCAGTGTAAAGATATACATGTGTGTGCTCAGTGGCTCAGTCGTGTCTGACTCTTTGCAACCCCATGGACTGTAGCC 3440

CGCGAAAGCTCCTCTGCCCATGGGATTGCCAGCCAAGAATACTGGAGCAGGTTGCCATTTCTTCTCCAGGGGATCTTT 3520

CAACACAGGGATTGAATCCTTGTCTCCTGTGTTTCTGCATTGGCAGGTGTATTCTTTACCAGTGTAGCCACCTGGGAAAC 3600

CCCTTAAGTATATACACATAAATCTTTTATAGTTTCCATTCTCCCTTCTACCAGTGTAAATAGGTTATACCAAGGAGAAT 3680

GTATTTTGGTAGCTAGGCAGTATTCCTGGAGCCCTCTCTGGGAGTCATGTTAAAGGTTTGGTGTACAGTGAGGAATGC 3760

CAGGGATTGAGGGAGACTTGTCTGTTCTTTTCAGGGAGCCAGGTGTGGGGAGGACAGCTGGTATATCCCCAAGAACCCTG 3840

ATGATACCTGCATCTTCCCCGATGGGGAGCCCTGCCCTTCTGGCCCTCTATCTCAGAAAAGATGCTTTGTTTATGTCTGG 3920

AAGACCTGGGGTAAGAGTTTCCCTTCTCTGGCCTGTCACTTACACTTAAATTCACCTTCTTCTACCTGATCCCTTTCTT 4000

TTGGTCTCATCCTTAAATCTGTGAGTTTCCCTAATCTTCACTTCCCCATGACTCCTTCTCTTCCACAGCACCTAGTC 4080

AACTCTATTATACTTCTTTCTGGGAGCCCTGTCCAATTATAGTCCCATCCCATGGACCCTCTCATAAGGACTTTTTTCC 4160

TGCCCCACATATGCAAGCTTAAACTCTCTGAAATAACCATCCTTGATACATCTCCTGACCTTCTTCTCTGGTTCCATCT 4240

CTAACCTGCCCCAGTCTCCTTTGACCAGTAACCCCTTCCCTACTCTTCTTCCAAAACCTCAGACCAATACTGGCAA 4320

GTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGAGCATCGGGACAGACAAGGCAATGTGGGCACATATAACATGGAAGTGACTGT 4400

CTACCACCGCCGGGGGTCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTTCCGCTTACCAATTAAGGACTGAG 4480

GAGGGGACAAGGCCAGTTGTCAGGGCAGGAGAAGGTGGGGAGGCTGGGCTGGACAGGAAAGGGGAAAGAGGAAATGGTGTG 4560

TAACCTTACAGGGGCAGAACAGGAAGATGTGGGCAGAGGGATGTGGGGCTTGAGCCCGTGAAGGGCCAGGCAGCTTGG 4640

GTTGGTTGAAAAATATGGCTGTGAAAGAAGAAGCTGACAGAAAGAAGAACTTATGGTTCTCACTTTCTCTGACTCCAATC 4720

CCAGACCAGGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTGTCTCAGCTGCAGGCCTTGGATGGAAGGAACAAGCGCTTCTCTGAGAAAGCA 4800

GCCCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCAGTGGCTATTTGGCTGGGGCTGACCTTTCTTACACCTGGGACTTTG 4880

GTGACAGTACAGGGACCCCTGATCTCTCGGGCACTACAGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCAGTCACTGCACAG 4960

GTGGTGTGTCAGGCTGCCATTCCTCTCACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCCAGGCACCTACAGATAGTCTGTGACAAC 5040

TGCAGAGGCTCCTGGAACACAGCTGGCCAAAGTGCCTACTACAGAAGTCATGGGCACCACACCTGGCCAGTGCCAACTG 5120

CAGAGGCCCTGGCACCACAGTTGGGTGGGTGCCAACACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCC 5200

AAAGTCTTAAGTACAACACAGTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAGTGTCAACTACAGAGCC 5280

CTCTGGAACACAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGGAGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTG 5360

CGGGTTCAAATACTAGCTCATTTCATGCCCTACAGAAGGTACTGCAGGTAAGGGGGCCACCATGAATGAGTTCATAGAGGTG 5440

GGGCATTGTACAGCTCTGAAGACCTGAAAGAATTGCTCAGGACCCAGATGTTACTCAATCCTTAGCTTAGCAGTGGAG 5520

TCCCCTCAGAATCTTCACTGGTTTTAAACCCCTAAGTCCCTCTTAATGGCACAGAATAGATCCAGAGTTCCAGGAACCC 5600

AGGGTCTTCTCCTAGGCCAGGGGTAGAGAGCTTATTCTCTCTTCTGAAGAGAAGTTCAGGAAGCAGTGTGTGATCATTT 5680

GGTGGTGGTGTGCTCAGTCATGTCTGACTCTTGTGACCTCATGGACTATGGCCACCAGGCTCCTCTGTCCATAGAATTCT 5760

Figure 2 (suite 1)

5/9

CCAGGCAAGAACACTGGAGTGGGTGGCCATTTCCTTCTCCAGGGGATTTCCCTGCCAGGGATTAAACCCGAATTGGCA 5840
 GGTGGATTCTTTACCCGAGCCACCTAGAAAGTCCCATGTGATCATTAGATAATACTTATACCTCATTTTCTGATTAAGTG 5920
 TAAACACAGAAATCTTCTGACACCACCTCCACCCCTGGATTCCCATCCCAAAGTAGGTTTACCTGGAATTGTGGTAGG 6000
 AATACTAAAAAGGGAGAAGTGAGATAGTGACACTATGACTTAACACATGTCAAATGTCTGACCCAGGACCTGGCACAGTG 6080
 TAGGGTGTGATAAACATTGCGGATGTCTAAAATTCTGACTCTAACCTGTGACTCTGGGGCAGTCATTCTCTTGGGCCCT 6160
 TTCTTTATCTTAAAAAATGAGAGTTTCCAGCTCTTGTCTGATTCTAAGCCTGGATCCAGTAGCTCTGACTCTACCTGGAA 6240
 AAATGCTTGTGGGCCCTGTTTTAGGTTAGTCATTGCTTTTTGACTTTGCCTCTTTAATCCTCTCCTCCAGGCTCCCTG 6320
 AGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAGTCTCGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGG 6400
 CTCCTTTTCCCTCACCTGGACATTGTCCGTGAGTCTTGCCCTACATTGTCCGTAAGCTGGTGGAGGGAGGCGTGTGCTGC 6480
 TTAGGGTGGCCAGTGGAAGCACACCTTGGGAAGGAATTACTCACCTGGACAAGGAGAATACCCAGATCCAGGGGTTTCA 6560
 TATGAAGGCAGAATGGGATTAGGGAGGCAGCCCAGGACCTTCCTGGCCATGGGCCCTGGGGGAGGATAAGTAGAGGAGT 6640
 CTCAGACTTAAAAAATCTTGCAACTTTGCAGAGGGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTCTCAGTGAAG 6720
 GAGATGCATTTGAGCTGACTGTGTCTTGCCAAGGCGGGTGAAGTGTCCACGGTTGCCCTGAGAACTCCTGGGGTGACTGC 6800
 TGTCTCTCTCTGGTGTCTAGTGTCCCTTCCCAGATTCCCTGACGTAAGCTGACATCTCTCCCAGGCTACCCAAGGAAG 6880
 CCTGCATGGACATCTCATCGCCAGGGTGTGAGCTGCCTGCCAGCGCTGTGTGAGCCTGTGCCCCCAGCCAGCCTGC 6960
 CAGCTGGTTTTGACACCAGGTACTGAAGGGTGGCTCAGGGACCTACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCT 7040
 GGCGATGGTCAGCACCAGCTTGTCTATGCCTGGTAGGTAGTTGGACAAGAGGTAGGATGAAGACACGGGGAGATGGTAGA 7120
 GGTTACCTACTAGAGGAAGCAGACACTGAATGCAGCCGTATCTGGGATTCCACCCATAGGGCAAGAAGCAGGCCTCAGGC 7200
 AGGCTCCTCTGTTCTGTTGGGCATCTTGTCTGCTAAGAGCTTTGTTGCTTGCATCTCTGATATACAGGTGAGATCCCCGC 7280
 CATCCTGCTCCCACTCCTTTACCCCTTATTACCACCACCACTCTTCCCTCATGGAAGAAGAAACCACCAACCCCTTTGGG 7360
 AAAGTGTAGAGTCCAAGAAAGAGCCAGACTTGGAAGTTCAACAGGTCTAGGCTGCAGTCTTGTCTGGTGGGACCTGGGG 7440
 AAGTCCATTAACCTTCTGAGCCACTGAAAAGTAGGAAACATAATACCTGTCTGTGGGGCTGTTTTCAGGGCTCTAGAC 7520
 AATGTGAGTAAACACCTGGTTCTGAAACAAAAGTGAATAAATGATGATCTCAATGACTGTTGTTATGAATAATATCAA 7600
 CAGTGGAGAAGAACTCAGTGAAGTGTCTCCACCTGCCAGAAAGGCAAATCCCTAGGCCTGGAGGGCTGAGGTCTCA 7680
 AAGCAGGGAAGCCTGTAGGGTGAGAGGGAAATGGTCAGAGCTTACCATAAACATAAGAGAGGATAAACCTGTTGGTGAG 7760
 AAGAGGAGGGAGCCAGGATCAAGACCAAGTCAACCTGGGTTATGGTTTGTAGTCTTTTTTTTTTAGAGAAGCACAAAGAGGT 7840
 TGCCATTGACCACCACTAACCAGTATCCCTGCTTTTCTCCCAATATCAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCTCAGCAGTC 7920
 CCCCTTCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGGTCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAG 8000
 CAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAGTGTCTTATGTGAAGTCATGATTTACCCAGGTGGACAGCAAGGCTGT 8080
 CTTTCTCTGGTCTTCCCTCAGAGACTACCATTCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 8138

← CTTTCTCTGGTCTTCCCTCAGAGACTACCATTCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG **SIL9**

Figure 2 (suite 2)

6/9

cDNA CH	GGTCTTTGGTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTGGTGCTGAGAAAATACCTTTCTCC	60
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGTGGCTCTGATGGGTGTTCTTCTGGCTGTAAGGACCACAGAAGGACCCAGAGACAGGG	120
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ACTGGCTTGGTGCTCAAGGCAGCTCAGAATTAAAGCATGGAACAGACAGCTGTATCCAG	180
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	AGTGGACAGAAAGCCAGGGGCTGACTGCTGGAGAGGTGGCCACATATCCCTGAAGGTCA	240
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	GCAATGATGGGCCTACACTGATTGGGGCAAATGCTTCCTTCTCTATTGCCTTGCACTTTC	300
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	CTAAAGCCAAAAGGTGCTGCCAGATGGGCAGGTCATCTGGGCCAACACACCATCATCA	360
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGGGAGCCAGGTGTGGGGAGGACAGCTGGTATATCCCCAAGAACCTGATGATACCTGCA	420
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	TCTTCCCCGATGGGGAGCCCTGCCCTTCTGGCCCTCTATCTCAGAAAAGATGCTTTGTTT	480
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGTCTGGAAGACCTGGGACCAATACTGGCAAGTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGA	540
cDNA RPE1	-----CCAATACTGGCAAGTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGA	41

cDNA CH	GCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGGCACATATAACATGGAAGTGACTGTCTACCACC	600
cDNA RPE1	GCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGGCACATATAACATGGAAGTGACTGTCTACCACC	101

cDNA CH	GCCGGGGGTCCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTG	660
cDNA RPE1	GCCGGGGGTCCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTG	161

cDNA CH	ACCAGGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTGTCTCAGCTGCAGGCCTTGGATGGAAGGAACAAGC	720
cDNA RPE1	ACCAGGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTGTCTCAGCTGCAGGCCTTGGATGGAAGGAACAAGC	221

cDNA CH	GCTTCCTGAGAAAGCAGCCTCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCCAGTGGCTATT	780
cDNA RPE1	GCTTCCTGAGAAAGCAGCCTCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCCAGTGGCTATT	281

cDNA CH	TGGCTGGGGCTGACCTTTCCTACACCTGGGACTTTGGTGACAGTACAGGGACCCTGATCT	840
cDNA RPE1	TGGCTGGGGCTGACCTTTCCTACACCTGGGACTTTGGTGACAGTACAGGGACCCTGATCT	341

cDNA CH	CTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCCAGTCACTGCACAGGTGG	900
cDNA RPE1	CTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCCAGTCACTGCACAGGTGG	401

cDNA CH	TGCTGCAGGCTGCCATTCCCTCTCACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCAGGCACTACAG	960
cDNA RPE1	TGCTGCAGGCTGCCATTCCCTCTCACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCAGGCACTACAG	461

Figure 3

7/9

cDNA CH	ATAGGCATGTGACAACTGCAGAGGCTCCTGGAACACAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAG	1020
cDNA RPE1	ATAGGCATGTGACAACTGCAGAGGCTCCTGGAACACAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAG	521

cDNA CH	AAGTCATGGGCACCACACCTGGCCAGGTGCCAACTGCAGAGGCCCTGGCACCACAGTTG	1080
cDNA RPE1	AAGTCATGGGCACCACACCTGGCCAGGTGCCAACTGCAGAGGCCCTGGCACCACAGTTG	581

cDNA CH	GGTGGGTGCCAACCACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCCAAAG	1140
cDNA RPE1	GGTGGGTGCCAACCACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCCAAAG	641

cDNA CH	TCTTAAGTACAACACCAGTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAG	1200
cDNA RPE1	TCTTAAGTACCACACCAGTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAG	701

cDNA CH	TGTCAACTACAGAGCCCTCTGGAACACAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGG	1260
cDNA RPE1	TGTCAACTACAGAGCCCTCTGGAACACAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGG	761

cDNA CH	AGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTGCGGGTTCAAATACTAGCTCATTC	1320
cDNA RPE1	AGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTGCGGGTTCAAATACTAGCTCATTC	821

cDNA CH	TGCCTACAGAAGGTACTGCAGGCTCCCTGAGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAG	1380
cDNA RPE1	TGCCTACAGAAGGTACTGCAGGCTCCCTGAGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAG	881

cDNA CH	TCCTGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGGCTCCTTTTCCC	1440
cDNA RPE1	TCCTGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGGCTCCTTTTCCC	941

cDNA CH	TCACCTGGACATTGTCCAGGGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTCTATCCA	1500
cDNA RPE1	TCACCTGGACATTGTC---AGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTCTATCCA	998

cDNA CH	GTGAAGGAGATGCATTGTGAGCTGACTGTGTCTTGCCAAGGCGGGCTACCCAAGGAAGCCT	1560
cDNA RPE1	GTGAAGGAGATGCATTGTGAGCTGACTGTGTCTTGCCAAGGCGGGCTACCCAAGGAAGCCT	1058

cDNA CH	GCATGGACATCTCATCGCCAGGGTGTGAGCTGCCTGCCAGCGGCTGTGTGAGCCTGTGC	1620
cDNA RPE1	GCATGGACATCTCATCGCCAGGGTGTGAGCTGCCTGCCAGCGGCTGTGTGAGCCTGTGC	1118

cDNA CH	CCCCCAGCCAGCCTGCCAGCTGGTTTGCACCAGGTAAGGGTGGCTCAGGGACCT	1680
cDNA RPE1	CCCCCAGCCAGCCTGCCAGCTGGTTTGCACCAGGTAAGGGTGGCTCAGGGACCT	1178

cDNA CH	ACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCTGGCGATGGTCAGCACCCAGCTTG	1740
cDNA RPE1	ACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCTGGCGATGGTCAGCACCCAGCTTG	1238

cDNA CH	TCATGCCTGGGCAAGAAGCAGGCCTCAGGCAGGCTCCTCTGTTCGTGGGCATCTTGCTGG	1800
cDNA RPE1	TCATGCCTGGGCAAGAAGCAGGCCTCAGGCAGGCTCCTCTGTTCGTGGGCATCTTGCTGG	1298

cDNA CH	TGCTAACAGCTTTGTTGCTTGCTATCTCTGATATACAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCT	1860
cDNA RPE1	TGCTAACAGCTTTGTTGCTTGCTATCTCTGATATACAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCT	1358

cDNA CH	CAGCAGTCCCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGG	1920
cDNA RPE1	CAGAAGTCCCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGG	1418
*** *****		

Figure 3 (suite 1)

8/9

```

cDNA CH      TCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAGCAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAG 1980
cDNA RPE1    TCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAGCAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAG 1478
*****

cDNA CH      TGCTCTTATGTGAAGTCATGATTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGTCTTTTCTCTGGT 2040
cDNA RPE1    TGCTCTTATGTGAAGTCATGATTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGTCTTTTCTCTGGT 1538
*****

cDNA CH      CTTCCCTCAGAGACTACCATTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 2086
cDNA RPE1    CTTCCCTCAGAGACTACCATTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 1584
*****

```

Figure 3 (suite 2)

9/9

Prot. CH	MDLVLRKYLLHVALMGVLLAVRTEGPRDRDWLGVSRLRIKAWNRQLYPEWTESQGPDC	60
Prot. RPE1	-----	
Prot. CH	WRGGHISLKVSNDGPTLIGANASFSIALHFPKSQKVLDPGQVIWANNTIINGSQVWGGQL	120
Prot. RPE1	-----	
Prot. CH	VYPQEPDDTCIFEDGEPSPGSLSQKRCFVYVWKTWDQYWQVLGGPVSGLSIGTDKAMLG	180
Prot. RPE1	-----QYWQVLGGPVSGLSIGTDKAMLG	23

Prot. CH	TYNMEVTYHRRGSQSIVPLAHSSSAFTITDQVPFVSVSQQLQALDGRNKRFLRKQPLTF	240
Prot. RPE1	TYNMEVTYHRRGSQSIVPLAHSSSAFTITDQVPFVSVSQQLQALDGRNKRFLRKQPLTF	83

Prot. CH	ALQLHDPSGYLAGADLSYTWDFGDSGTGLISRALTVTHTYLESGPVTAQVVLQAAIPLTS	300
Prot. RPE1	ALQLHDPSGYLAGADLSYTWDFGDSGTGLISRALTVTHTYLESGPVTAQVVLQAAIPLTS	143

Prot. CH	CGSSPVPGETDRHVTTAEAPGTTAGQVPTTEVMGTTTPGQVPTAEAPGTTVGWVPTTEDVG	360
Prot. RPE1	CGSSPVPGETDRHVTTAEAPGTTAGQVPTTEVMGTTTPGQVPTAEAPGTTVGWVPTTEDVG	203

Prot. CH	TTPEQVATSKVLSTTPVEMPTAKATGRTPFVSTTEPSGTTVTQGTTPELVETTAGEVSTP	420
Prot. RPE1	TTPEQVATSKVLSTTPVEMPTAKATGRTPFVSTTEPSGTTVTQGTTPELVETTAGEVSTP	263

Prot. CH	EPAGSNTSSFMPTETAGSLSPDPDTATLVLEKROAPLDCVLYRYGSFSLTLDIVQIE	480
Prot. RPE1	EPAGSNTSSFMPTETAGSLSPDPDTATLVLEKROAPLDCVLYRYGSFSLTLDIV-SIE	322

Prot. CH	SAEILQAVSSSEGDAFELTVSCQGGLPKEACMDISSPGCQLPAQRLCQPVFPSPACQLVL	540
Prot. RPE1	SAEILQAVSSSEGDAFELTVSCQGGLPKEACMDISSPGCQLPAQRLCQPVFPSPACQLVL	382

Prot. CH	HQVLKGGSGTYCLNVSLADANSLAMVSTQLVMPGQEAQLRQAPLFVGILLVLTALLLASL	600
Prot. RPE1	HQVLKGGSGTYCLNVSLADANSLAMVSTQLVMPGQEAQLRQAPLFVGILLVLTALLLASL	442

Prot. CH	IYRRRLMKQGSAPVPLPQLPHGRTQWLRLPWVFRSCPIGESKPLLGGQQV	649
Prot. RPE1	IYRRRLMKQGSAPVPLPQLPHGRTQWLRLPWVFRSCPIGESKPLLGGQQV	491

Figure 4

LISTE DE SEQUENCES

<110> INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE
 <120> UTILISATION DU GENE SILVER COMME MARQUEUR
 <130> IFB 03 BT INR SILV
 <160> 11
 <170> PatentIn version 3.1
 <210> 1
 <211> 8146
 <212> ADN
 <213> Bos taurus
 <220>
 <221> CDS
 <222> (30)..(105)
 <223>
 <220>
 <221> CDS
 <222> (2326)..(2436)
 <223>
 <220>
 <221> CDS
 <222> (2582)..(2728)
 <223>
 <220>
 <221> CDS
 <222> (3804)..(3938)
 <223>
 <220>
 <221> CDS
 <222> (4315)..(4476)
 <223>
 <220>
 <221> CDS
 <222> (4733)..(5413)
 <223>
 <220>
 <221> CDS
 <222> (6321)..(6437)
 <223>
 <220>
 <221> CDS
 <222> (6681)..(6765)
 <223>
 <220>
 <221> CDS
 <222> (6875)..(7080)
 <223>

<220>
<221> CDS
<222> (7188)..(7275)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (7898)..(8036)
<223>

<400> 1
ggctctttgggt tgctggaagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac 53
Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr
1 5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctt ctg gct gta ggg acc aca 101
Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Leu Ala Val Gly Thr Thr
10 15 20

gaa g gtgagtgtgg gatgttggac atgaacaagt gtgaatttgg ggttgcacac 155
Glu
25

ctgctctggt	ttttctctcc	ctaaaatgga	agatatcagt	agtgccttcag	gtgtctccca	215
cccatttgat	ttagtgagga	catgggcaac	tgagctccct	ccccacatga	agatttgggt	275
gcatgtgtgt	tcaggcactt	gggactgaac	ctgaaaacaa	ccccatctac	ctggatgggt	335
gagagaacag	tatgtctccg	tggccctaata	tttgagatgc	tctgaatagt	gagctggaac	395
atgggtgcca	aggtagtaaa	atgagtggaa	actcatttag	gctttgtctc	aggcacttgg	455
gatagggtat	ttaggagata	gagaaagata	ggagatagga	gaaaggagaa	agaggatgtg	515
gtattggata	gaagggtaat	gaggcacctc	atccccctct	tgggatgggc	atgggtgaac	575
acagcccagg	cttttgttct	ggggctggaa	gagacaggca	gaagggtctc	agctgagcat	635
cacatgaaag	ggctctgggg	gattggggcc	tcgtgacagg	agcaaggcgg	gtgggggtggg	695
gatggtgaga	gggtctggaa	tgtcccgtgc	tgctctgagg	agggaggatt	gggagtggag	755
aaagaatggg	gcatcttatg	attctcttgt	tcttgtggtg	aggatttcag	tgggataatt	815
ctagatcctc	ccccaagaga	atcaaccagg	tttctggtac	atgttagaga	tggagtgagg	875
atagtctgtg	atgtgcagaa	atatctacat	tgatccccag	tgcccccttt	ctctagatcc	935
ctgggtctcac	agacttcttg	gaacttctcc	ttgatctgac	ttccctcatt	catgggtgtca	995
tttcaagtct	tattctttta	ctatgttctg	tattgtattc	tggaaatata	ctgttcatat	1055
gtgtccaccc	aaggctctta	atatgttgtg	cttacttttt	ggatccagat	ttttaaaatc	1115
ataagaagac	atttttatat	agttcatgaa	attttgcatt	gactgagttt	gataattttg	1175
tttagtgtga	attaacattg	tgtttattta	agaaaaaaaa	atattttttt	acagaaacct	1235
actgaatttg	tagggtttta	aaataacatg	atgtctggga	tttgcttttg	aatgcttcag	1295
ccaaaaaaca	aacgaacaac	aaaaataaag	gatagataaa	gcaaatgtga	caaaatgctg	1355
atagttgttg	gaccttgggg	agacacatgc	agagccatca	catcactttt	tttcagacat	1415
ctttcttggg	cagttataat	cattttgttt	gtccccactc	ccaatttcta	cttgccctcta	1475
gtccatcctc	ctcactgctt	gccaaagtga	tccttctaaa	acacaaatct	gatcatattc	1535
aaaaagcttt	tgaagggtaa	gttttatggg	atatgccata	tatcagtaca	acaaacaaaa	1595
tcgtctgagg	tgccgttgcc	tacaggataa	agtccaaact	cctttgcctg	gcactccaag	1655
ccccactct	atcttcttgg	cctcatctct	catgatgtac	atcagccaca	ttgctagtgt	1715
ctgctcatgg	ccttctgcct	agaatgcttt	atgccccagc	caactattta	ctgtcttctt	1775
cagtcgacca	gagtgcaatt	tacctgttta	aaatctatca	ttttgttata	cattgtgcat	1835
gtctattatg	gctcatatta	agcaatgcct	tggattatag	taatttatgt	atatgtctat	1895
ttcatatact	tttaacctgaa	ccccttcaga	accatttctt	tttcatttct	taagttcttt	1955
gcacctagcc	cagtgccctg	tacgtcgtgg	gtatttcagta	gattaaaatg	cactttaaagg	2015
aacttccctt	gttgtccatc	aagtggctaa	ggctctgtgc	tcccaatgca	ggggaccagg	2075
gttcaatctc	aggtcaggga	actagatccc	acaggtcaca	actaagagtt	tgcaagccac	2135
aactacctga	cctcacatgc	cacaactaat	cgaagatccc	tcgtgctgca	actaagtcct	2195
agtgcagtta	aatatatttt	tttaatgcac	tttgaatgtg	agaatgaatg	atgtgtcaca	2255
gacactgttg	tcccctgaga	agggagttag	taatgatttg	agggccctca	tagtatatct	2315

tcccttttttag ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag 2363
 Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln
 30 35

ctc aga att aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa 2411
 Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu
 40 45 50

agc cag ggg cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc 2456
 Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg
 55 60

agggaggata tgggtggaaat ggggtggggag gggaacgggg ttgaatgtac ttaggaagat 2516
 agggaaggaa aaggcataca gggaggagaa gccaaggagc taattaatgc agctgcctt 2576

ttcag gt ggc cac ata tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg 2625
 Gly Gly His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu
 65 70 75

att ggg gca aat gct tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc 2673
 Ile Gly Ala Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser
 80 85 90

caa aag gtg ctg cca gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc 2721
 Gln Lys Val Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile
 95 100 105

atc aat g gtgagtacct ctccgcctcc ttcccaaggc ccagaatccc tggatatcccc 2778
 Ile Asn
 110

aatgagctca aggaatcctc ctccctctttt tttttttttt tttttacaaa ttatatatgt 2838
 aacacatatt cactgcagaa aaattagaaa acacagataa accaaaaaga aaaaaaatta 2898
 tagttcccca aatgggggcac agaagaccca gtggacatag aagttggata gacttggatt 2958
 taaactgggt accagtatgt gaccctggac aagtcactga attgttttgt tcttccattc 3018
 ccttatctat agaatgggga tgataacact ttaaaagggt ctgttaagga ttaaaatgtg 3078
 ataatatata aagatttttag cataatgcct gccctgtgct gtgcttagta ccttagttaa 3138
 gacgctttgc aaccccatgg actgtagccc accaggctcc tctgtccatg tggattctgc 3198
 aggcaagaat actggaagtgg gtcaccatgc actcctccag gggatcttcc caactcaggg 3258
 atcgaaccca ggtcctagcc tacagtatta attgatgctg ttatittttac ttttatccca 3318
 ctagctagag cacatcatcc tagacatttt gatacatggc ctaccaattt gtgtccagtg 3378
 taagaatata catgtgtgtg ctcaagtggct cagtcgtgtc tgactctttg caaccccatg 3438
 gactgtagcc cgcgaaagct cctctgcccc tgggattgcc cagccaagaa tactggagca 3498
 ggttgccatt tcttctccca ggggatcttt caacacaggg attgaatcct tgtctcctgt 3558
 gtttcctgca ttggcaggtg tattctttac cactgagcca cctgggaaac cccttaagta 3618
 tatacacata aatcttttat agtttccatt ctcccttcta ccactccaaa taggttatac 3678
 caaggagaat gtatttttgt agctaggcag tattcctgga gccctctctt gggagtcag 3738
 ttaaagggtt tgggtgtacag tgaggaatgc cagggtattga gggagacttg ctgtcttctt 3798

ttcag gg agc cag gtg tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct 3847
 Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro
 115 120 125

gat gat acc tgc atc ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct 3895
 Asp Asp Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro
 130 135 140

cta tct cag aaa aga tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g 3938
 Leu Ser Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp
 145 150 155

gtaagagttt	cccttctctg	gcctgtcatt	cacacttaaa	ttcacttctt	cctacctgat	3998
cccctttctt	ttgggtctcat	ccttaaattc	tgtgagtttc	cctaattctt	acttccccca	4058
tgactccttc	ctcttccaca	gcacctagtc	aactctatta	tacttctttc	tgggagccct	4118
gctccaatta	tagtcccatc	ccatggaccc	tctcataagg	acttttttcc	tgcccaacat	4178
atgcaagctt	aaactctctg	aaataacccat	ccttgatata	tctcctgacc	ttccttctct	4238
ggttccatct	ctaaccctgc	cccagttctcc	tttgaccagt	aacccccctt	cctactcttc	4298
tttccaaaaa	cctcag ac	caa tac tgg	caa gtt ctg	ggg ggc cca	gtg tct	4349
	Asp Gln Tyr Trp	Gln Val Leu Gly	Gly Pro Val Ser			160 165
gga ctg agc atc	ggg aca gac	aag gca atg	ctg ggc aca	tat aac atg		4397
Gly Leu Ser Ile	Gly Thr Asp Lys	Ala Met Leu	Gly Thr Tyr	Asn Met		170 175 180
gaa gtg act gtc	tac cac cgc	cgg ggg tcc	cag agc tat	gtg ccc ctc		4445
Glu Val Thr Val	Tyr His Arg	Arg Gly Ser	Gln Ser Tyr	Val Pro Leu		185 190 195 200
gct cac tcc agt	tca gcc ttc	acc att act	g gtaaggactg	aggaggggac		4496
Ala His Ser Ser	Ser Ala Phe	Thr Ile Thr				205 210
aaggccagtt	gcagggcagg	agaaggtggg	gaggctgggc	tggacaggaa	aggggaaaga	4556
ggaaatggtg	tgtaacctta	caggggcaga	accaggaaga	tgtgggcaga	gggatgtggg	4616
gcttggagcc	cgtgaagggc	caggcagctt	gggttggttg	aaaaatatgg	ctgtgaaaga	4676
agaagctgac	agaaagaaga	acttatgggtt	ctcactttct	ctgactccaa	tcccag ac	4734
					Asp	
cag gtg ccc ttc	tct gtg agt	gtg tct cag	ctg cag gcc	ttg gat gga		4782
Gln Val Pro Phe	Ser Val Ser	Val Ser Gln	Leu Gln Ala	Leu Asp Gly		215 220 225
agg aac aag cgc	ttc ctg aga	aag cag cct	ctg acc ttt	gcc ctc cag		4830
Arg Asn Lys Arg	Phe Leu Arg	Lys Gln Pro	Leu Thr Phe	Ala Leu Gln		230 235 240
ctc cat gat ccc	agt ggc tat	ttg gct ggg	gct gac ctt	tcc tac acc		4878
Leu His Asp Pro	Ser Gly Tyr	Leu Ala Gly	Ala Asp Leu	Ser Tyr Thr		245 250 255
tgg gac ttt ggt	gac agt aca	ggg acc ctg	atc tct cgg	gca ctc acg		4926
Trp Asp Phe Gly	Asp Ser Thr	Gly Thr Leu	Ile Ser Arg	Ala Leu Thr		260 265 270 275
gtc act cac act	tac cta gag	tct ggc cca	gtc act gca	cag gtg gtg		4974
Val Thr His Thr	Tyr Leu Glu	Ser Gly Pro	Val Thr Ala	Gln Val Val		280 285 290
ctg cag gct gcc	att cct ctc	acc tcc tgt	ggc tcc tct	cca gtt cca		5022
Leu Gln Ala Ala	Ile Pro Leu	Thr Ser Cys	Gly Ser Ser	Pro Val Pro		295 300 305
ggc act aca gat	agg cat gtg	aca act gca	gag gct cct	gga acc aca		5070
Gly Thr Thr Asp	Arg His Val	Thr Thr Ala	Glu Ala Pro	Gly Thr Thr		310 315 320

gct ggc caa gtg cct act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln 325 330 335	5118
gtg cca act gca gag gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr 340 345 350 355	5166
aca gag gat gta ggt acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val 360 365 370	5214
tta agt aca aca cca gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg 375 380 385	5262
aca cct gaa gtg tca act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln 390 395 400	5310
gga aca act cca gag ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr 405 410 415	5358
cct gag cct gcg ggt tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly 420 425 430 435	5406
act gca g gtaagggggc caccatgaat gagttcatag aggtggggca tttgtcacag Thr Ala	5463
ctctgaagac ctgaaagaat tgctcaggac ccagatgtta ctcaatcctt agcttagcag tggagtcctc tcagaatcct cactggtttt aaaacccctt aagtcctct taatggcaca gaatagatcc agagttcagg aaaccagggt cttctcctag gccaggggta gagagcttat tctctcttcc tgaagagaag ttcaggaagc agtgtgtgat catttggtgg tgggtgctcag tcatgtctga ctctttgtga cctcatggac tatggccac caggctcctc tgtccataga attctccagg caagaacact ggagtggtg gccatttctt tctccagggg attttccctg cccagggatt aaacccgaat tggcaggtg attctttacc cgagccacct agaaagtccc atgtgatcat tagataatac ttatacctca ttttctgatt aagtgtaaac acagaaatct ttctgacacc acttcccacc cctggattcc catcccaaag taggtttacc tgggaattgtg gtaggaatac taaaaaggga gaagtgaat agtgacacta tgacttaaca catgtcaaat gtctgaccca ggacctggca cagtgtaggg tgtgataaac atttgggatg tctaaaattc tgactctaac cctgtgactc tggggcagtc atttctcttg ggcctttctt tatcttaaaa aatgagagtt tccagctctt gtctgattct aagcctggat ccagtagctc tgactctacc tggaaaaatg cttgttgggc ctgttttcag gttagtcatt tgctttttga ctttgccctc	5523 5583 5643 5703 5763 5823 5883 5943 6003 6063 6123 6183 6243 6303
ttaatcctct cctccag gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala 440 445	6352
acc tta gtc ctg gag aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr 450 455 460	6400
cgc tat ggc tcc ttt tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtcttg Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val 465 470 475	6447
cctacattgt ccgtaagctg gtggaggagg gcgtgtgctg cttagggttg cccagtgga gcacaccttg gaaggaatta ctcacctgga caaggagaat acccagatcc cagggtttc	6507 6567

atatgaaggc agaatgggat tagggaggca gcccgaggac cttcctggcc atgggccttg 6627

ggggaggata agtagaggag tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag 6682
Gln

ggt att gag agt gct gag atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga 6730
Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly
480 485 490

gat gca ttt gag ctg act gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc 6775
Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly
495 500

cacggttgcc ctgagaactc ctggggtgac tgctgtcctg ttctctggtg tctagtgtcc 6835

cttcccagat tccctgacgt aagctgacat ctctcccag g cta ccc aag gaa gcc 6890
Leu Pro Lys Glu Ala
510

tgc atg gac atc tca tgc cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg 6938
Cys Met Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu
515 520 525

tgt cag cct gtg ccc ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag 6986
Cys Gln Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln
530 535 540

gta ctg aag ggt ggc tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct 7034
Val Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala
545 550 555

gat gcc aat agc ctg gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g 7080
Asp Ala Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro
560 565 570

gtaggtagtt ggacaagagg taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta 7140

gaggaagcag aactgaatg cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa 7195
Gly Gln Glu
575

gca ggc ctc agg cag gct cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta 7243
Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
580 585 590

aca gct ttg ttg ctt gca tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg 7295
Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg
595 600

ctcccactcc tttaccctt attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac 7355

caaccocctt gggaaagtgt agagtccaag aaagagccca gacttggaag ttcaacaggt 7415

ctaggctgca gtcttgctgg tgggacctg gggaagtcca ttaacccttc tgagccactg 7475

aaaagtagga aacataatac ctgtcctgtg gggctgtttt cagggtctta gacaatgtga 7535

gtaaaacacc tggttctgaa acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actgttgta 7595

tgaataatat caacagtgga gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg 7655

caaatcccta ggcctggagg gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtagagg 7715

gaaatggtca gagcttacca taaacataag agaggataaa ccctgttggt gagaagagga 7775

gggagccagg atcaagacca agtcaacctg gggttatggt tagtcttttt tttttagaga 7835

agcacaaaga ggttgccatt gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatatc 7895

ag g cga aga ctt atg aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg 7943
Arg Arg Leu Met Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu
605 610 615

cca cac ggt aga acc cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct 7991
Pro His Gly Arg Thr Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser
620 625 630

tgc ccc att ggt gag agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc 8036
Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
635 640 645

tgagtgtctt tatgtgaagt catgattttac ccagggtggac agcaaggcct gtctttttctc 8096
tggtctttccc tcagagacta ccattgcctg aaataaagaC tcagaacttg 8146

<210> 2
<211> 649
<212> PRT
<213> Bos taurus

<400> 2
Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly
1 5 10 15
Val Leu Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp
20 25 30
Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
35 40 45
Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly
50 55 60
His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65 70 75 80
Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val
85 90 95
Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
100 105 110
Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp
115 120 125
Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser
130 135 140
Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp
145 150 155 160
Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys
165 170 175
Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
180 185 190
Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala
 210 215 220
 Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe
 225 230 235 240
 Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu
 245 250 255
 Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg
 260 265 270
 Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala
 275 280 285
 Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
 290 295 300
 Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro
 305 310 315 320
 Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr
 325 330 335
 Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp
 340 345 350
 Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr
 355 360 365
 Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala
 370 375 380
 Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr
 385 390 395 400
 Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu
 405 410 415
 Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro
 420 425 430
 Thr Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala
 435 440 445
 Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr
 450 455 460
 Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu
 465 470 475 480
 Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe
 485 490 495
 Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met
 500 505 510
 Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln
 515 520 525

Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu
 530 535 540

Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala
 545 550 555 560

Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu
 565 570 575

Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
 580 585 590

Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
 595 600 605

Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln
 610 615 620

Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser
 625 630 635 640

Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 645

<210> 3
 <211> 8146
 <212> ADN
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> CDS
 <222> (30)..(105)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2326)..(2436)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2582)..(2728)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (3804)..(3938)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (4315)..(4476)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (4733)..(5413)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6321)..(6437)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6681)..(6765)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6875)..(7080)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (7188)..(7275)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (7898)..(8036)
 <223>

<400> 3
 ggtcttttgggt tgctggaagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac 53
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr
 1 5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctt ctg gct gta agg acc aca 101
 Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Leu Ala Val Arg Thr Thr
 10 15 20

gaa g gtgagtgtgg gatgttggac atgaacaagt gtgaatttgg ggttgcacac 155
 Glu
 25

ctgctctggt	ttttctctcc	ctaaaatgga	agatatcagt	agtgccttcag	gtgtctccca	215
cccatattgat	ttagtgagga	catgggcaac	tgagctccct	ccccacatga	agatttgggt	275
gcatgtgtgt	tcaggcactt	gggactgaac	ctgaaaacaa	cccatcttac	ctggatgggt	335
gagagaacag	tatgtctccg	tggccctaata	tttgagatgc	tctgaatagt	gagctggaac	395
atgggtgcca	aggtagtaaa	atgagtggaa	actcatttag	gctttgtctc	aggcacttgg	455
gatagggtat	ttaggagata	gagaaagata	ggagatagga	gaaaggagaa	agaggatgtg	515
gtattggata	gaagggtaat	gaggcacctc	atccccctct	tgggatgggc	atgggtgaac	575
acagcccagg	cttttgttct	ggggctggaa	gagacaggca	gaagggtctc	agctgagcat	635
cacatgaaag	ggctctgggg	gattggggcc	tcgtgacagg	agcaaggcgg	gtgggtggg	695
gatggtgaga	gggtctggaa	tgtcccgtgc	tgctctgagg	agggaggatt	gggagtggag	755
aaagaatggg	gcatcttatg	attctcttgt	tcttgtggtg	aggtattcag	tgggataatt	815
ctagatcctc	ccccaaagaga	atcaaccagg	tttctggtac	atgttagaga	tggagtgagg	875
atagtctgtg	atgtgcagaa	atatctacat	tgtaccccag	tgcccccttt	ctctagatcc	935
ctgggtctcac	agacttcttg	gaacttctcc	ttgatctgac	ttccctcatt	catggtgtca	995
tttcaagtct	tattctttta	ctatgttcgt	tattgtattc	tggaaatata	ctgttcatat	1055
gtgtccaccc	aaggctctta	atatgttgtg	cttaactttt	ggatccagat	ttttaaaatc	1115
ataagaagac	atttttatat	agttcatgaa	attttgcata	gactgagttt	gataattttg	1175
tttagtgtga	attaacattg	tgtttattta	agaaaaaaaa	atattttttt	acagaaacct	1235
actgaatttg	taggggtttta	aaataacatg	atgtctggga	tttgcttttg	aatgcttcag	1295
ccaaaaaaca	aacgaacaac	aaaaataaag	gatagataaa	gcaaatgtga	caaaatgtcg	1355
atagttgttg	gaccttgggg	agacacatgc	agagccatca	catcactttt	tttcagacat	1415
ctttcttggg	cagttataat	cattttgttt	gtccccactc	ccaatttcta	cttgctcta	1475
gtccatcctc	ctcactgctt	gccaaagtga	tccttctaaa	acacaaatct	gatcatattc	1535

aaaaagcttt	tgaagggtaa	gttttatggt	atatgccata	tatcagtaca	acaaacaaaa	1595
tcgtctgagg	tgccgttgcc	tacaggataa	agtccaaact	cctttgcctg	gcactccaag	1655
ccccactct	atcttcttgg	cctcatctct	catgatgtac	atcagccaca	ttgctagtgt	1715
ctgctcatgg	ccttctgcct	agaatgcttt	atgccccagc	caactattta	ctgtcttctt	1775
cagtcgacca	gagtgaatt	tacctgttta	aaatctatca	ttttgttata	cattgtgcat	1835
gtctattatg	gctcatatta	agcaatgcct	tggattatag	taatttatgt	atatgtctat	1895
ttcatatact	ttaacctgaa	ccccttcaga	accatttctt	tttcatttct	taagttcttt	1955
gcacctagcc	cagtgcctgg	tacgtcgtgg	gtattcagta	gattaaaatg	cactttaagg	2015
aacttccctt	gttgctccatc	aagtggctaa	ggctctgtgc	tcccaatgca	ggggaccagg	2075
gttcaatctc	aggtcaggga	actagatccc	acaggtcaca	actaagagtt	tgcaagccac	2135
aactacatga	cctcacatgc	cacaactaat	cgaagatccc	tcgtgctgca	actaagtcct	2195
agtgacagta	aatatatttt	tttaatgcac	tttgaatgtg	agaatgaatg	atgtgtcaca	2255
gacactgttg	tcccttgaga	agggagtgag	taatgatttg	agggccctca	tagtatatct	2315
tccttttttag ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag						2363
Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln						
30 35						
ctc aga att aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa						2411
Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu						
40 45 50						
agc cag ggg cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc						2456
Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg						
55 60						
agggaggata tgggtggaaat ggggtggggag gggaacgggg ttgaatgtac ttaggaagat						2516
agggaaggaa aaggcataca gggaggagaa gccaaaggagc taattaatgc agctgccctt						2576
ttcag gt ggc cac ata tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg						2625
Gly Gly His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu						
65 70 75						
att ggg gca aat gct tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc						2673
Ile Gly Ala Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser						
80 85 90						
caa aag gtg ctg cca gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc						2721
Gln Lys Val Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile						
95 100 105						
atc aat g gtgagtacct ctccgcctcc ttcccaagggt ccagaatccc tgggtatcccc						2778
Ile Asn						
110						
aatgagctca aggaatctct ctctcttttt tttttttttt tttttacaaa ttatatatgt						2838
aacacatatt cactgcagaa aaattagaaa acacagataa accaaaaaga aaaaaaatta						2898
tagttcccca aatggggcac agaagaccca gtggacatag aagttggata gacttggatt						2958
taaaactggtt accagtatgt gaccctggac aagtcactga attgttttgt tcttccattc						3018
ccttatctat agaatgggga tgataacact ttaaaagggt cttgtaagga ttaaaatgtg						3078
ataatatata aagatttttag cataatgcct gccctgtgct gtgcttagta ccttagttta						3138
gacgctttgc aaccccatgg actgtagccc accaggctcc tctgtccatg tggattctgc						3198
aggcaagaat actggagtgg gtcaccatgc actcctccag gggatcttcc caactcaggg						3258
atcgaaacca ggtcctagcc tacagtatta attgatgctg ttatttttac ttttatccca						3318
ctagctagag cacatcatcc tagacatttt gatcacatggc ctaccaattt gtgtccagtg						3378
taagaatata catgtgtgtg ctacgtggct cagtcgtgtc tgactctttg caaccccattg						3438
gactgtagcc cgcgaaagct cctctgccca tgggattgcc cagccaagaa tactggagca						3498
ggttgccatt tcttctcca ggggatcttt caacacaggg attgaatcct tgtctcctgt						3558
gtttcctgca ttggcaggtg tattctttac cactgagcca cctgggaaac cccttaagta						3618
tatacacata aatcttttat agtttccatt ctcccttcta ccactccaaa taggttatac						3678

caaggagaat gtatttttggg agctaggcag tattccttga gccctctctt gggagtcattg	3738
ttaaagggttt tggtgtacag tgaggaatgc cagggattga gggagacttg ctgtcttctt	3798
ttcag gg agc cag gtg tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct	3847
Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro	
115 120 125	
gat gat acc tgc atc ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct	3895
Asp Asp Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro	
130 135 140	
cta tct cag aaa aga tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g	3938
Leu Ser Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp	
145 150 155	
gtaagagttt cccttctctg gcctgtcatt cacacttaaa ttcacttctt cctacctgat	3998
ccccttctt ttggtctcat ccttaaattc tgtgagtttc cctaactctt acttccccca	4058
tgactccttc ctcttccaca gcacctagtc aactctatta tacttctttc tgggagccct	4118
gctccaatta tagtcccatc ccatggacc tctcataagg acttttttcc tgcccaacat	4178
atgcaagctt aaactctctg aaataaccat ccttgataca tctcctgacc ttccttctct	4238
ggttccatct ctaaccctgc cccagtctcc tttgaccagt aacccccctt cctactcttc	4298
tttccaaaaa cctca gac caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct	4349
Asp Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser	
160 165	
gga ctg agc atc ggg aca gac aag gca atg ctg ggc aca tat aac atg	4397
Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met	
170 175 180	
gaa gtg act gtc tac cac cgc cgg ggg tcc cag agc tat gtg ccc ctc	4445
Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu	
185 190 195 200	
gct cac tcc agt tca gcc ttc acc att act g gtaaggactg aggaggggac	4496
Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile Thr	
205 210	
aaggccagtt gcagggcagg agaaggtggg gaggctgggc tggacaggaa aggggaaaga	4556
ggaaatggtg tgtaacctta caggggcaga accaggaaga tgtgggcaga gggatgtggg	4616
gcttgagacc cgtgaagggc caggcagctt gggttggttg aaaaatatgg ctgtgaaaga	4676
agaagctgac agaaagaaga acttatgggt ctcactttct ctgactccaa tccca gac	4734
Asp	
cag gtg ccc ttc tct gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga	4782
Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly	
215 220 225	
agg aac aag cgc ttc ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag	4830
Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln	
230 235 240	
ctc cat gat ccc agt ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc	4878
Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr	
245 250 255	
tgg gac ttt ggt gac agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg	4926
Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr	
260 265 270 275	

gtc act cac act tac cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg gtg	4974
Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val	
280 285 290	
ctg cag gct gcc att cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca	5022
Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro	
295 300 305	
ggc act aca gat agg cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca	5070
Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr	
310 315 320	
gct ggc caa gtg cct act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag	5118
Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln	
325 330 335	
gtg cca act gca gag gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc	5166
Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr	
340 345 350 355	
aca gag gat gta ggt acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc	5214
Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val	
360 365 370	
tta agt aca aca cca gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg	5262
Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg	
375 380 385	
aca cct gaa gtg tca act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag	5310
Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln	
390 395 400	
gga aca act cca gag ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act	5358
Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr	
405 410 415	
cct gag cct ggc ggt tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt	5406
Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly	
420 425 430 435	
act gca g gtaagggggc caccatgaat gagttcatag aggtggggca tttgtcacag	5463
Thr Ala	
ctctgaagac ctgaaagaat tgctcaggac ccagatgtta ctcaatcctt agcttagcag	5523
tggagtcccc tcagaatctt cactggtttt aaaacccctt aagtcctctt taatggcaca	5583
gaatagatcc agagtccagg aaaccagggt cttctcctag gccaggggta gagagcttat	5643
tctctcttcc tgaagagaag ttcaggaagc agtgtgtgat catttggtgg tgggtgctcag	5703
tcatgtctga ctctttgtga cctcatggac tatggcccac caggctcctc tgtccataga	5763
attctccagg caagaacact ggagtgggtg gccatttccct tctccagggg attttccctg	5823
cccagggatt aaacccgaat tggcaggtgg attctttacc cgagccacct agaaagtccc	5883
atgtgatcat tagataatac ttataacctca ttttctgatt aagtgtaaac acagaaatct	5943
ttctgacacc acttcccacc cctggattcc catcccaaag taggtttacc tgggaattgtg	6003
gtaggaatac taaaaaggga gaagtgtgat agtgacacta tgacttaaca catgtcaaat	6063
gtctgaccca ggacctggca cagtgtaggg tgtgataaac atttgggatg tctaaaattc	6123
tgactctaac cctgtgactc tggggcagtc atttctcttg ggcccttctt tatcttaaaa	6183
aatgagagtt tccagctctt gtctgattct aagcctggat ccagtagctc tgactctacc	6243
tggaaaaatg cttgttgggc ctgttttcag gttagtcatt tgctttttga ctttgcctct	6303

ttaatcctct cctccag gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala 440 445	6352
acc tta gtc ctg gag aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr 450 455 460	6400
cgc tat ggc tcc ttt tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtcttg Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val 465 470 475	6447
cctacattgt ccgtaagctg gtggaggag gcgtgtgctg cttagggttg cccagtggaa gcacaccttg gaaggaatta ctcacctgga caaggagaat acccagatcc caggggtttc atatgaaggc agaatgggat tagggaggca gcccgaggac cttcctggcc atgggccttg	6507 6567 6627
ggggaggata agtagaggag tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag Gln	6682
ggt att gag agt gct gag atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly 480 485 490	6730
gat gca ttt gag ctg act gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly 495 500	6775
cacggttgcc ctgagaactc ctggggtgac tgctgtcctg ttctctggtg tctagtgtcc	6835
cttcccagat tccctgacgt aagctgacat ctctcccag g cta ccc aag gaa gcc Leu Pro Lys Glu Ala 510	6890
tgc atg gac atc tca tgc cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg Cys Met Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu 515 520 525	6938
tgt cag cct gtg ccc ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag Cys Gln Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln 530 535 540	6986
gta ctg aag ggt ggc tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct Val Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala 545 550 555	7034
gat gcc aat agc ctg gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g Asp Ala Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro 560 565 570	7080
gtaggtagtt ggacaagagg taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta	7140
gaggaagcag aactgaatg cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa Gly Gln Glu 575	7195
gca ggc ctc agg cag gct cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu 580 585 590	7243

aca gct ttg ttg ctt gca tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg 7295
Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg
595 600

ctcccactcc tttaccctt attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac 7355
caaccctttt gggaaagtgt agagtccaag aaagagccca gacttggaag ttcaacaggt 7415
ctaggctgca gtcttgctgg tgggaccctg gggaggtcca ttaacccttc tgagccactg 7475
aaaagtagga aacataatac ctgtcctgtg gggctgtttt cagggtctta gacaatgtga 7535
gtaaaacacc tggttctgaa acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actgtttgta 7595
tgaataatat caacagtggg gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg 7655
caaatcccta ggcttgagg gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtagaggg 7715
gaaatgggtca gagcttacca taaacataag agaggataaa ccctgttggt gagaagagga 7775
gggagccagg atcaagacca agtcaacctg gggtatggtt tagtcttttt ttttagaga 7835
agcacaaga ggttgccatt gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatc 7895

ag g cga aga ctt atg aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg 7943
Arg Arg Leu Met Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu
605 610 615

cca cac ggt aga acc cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct 7991
Pro His Gly Arg Thr Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser
620 625 630

tgc ccc att ggt gag agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc 8036
Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
635 640 645

tgagtgtctt tatgtgaagt catgatttac ccaggtggac agcaaggcct gtctttttctc 8096
tgggtcttccc tcagagacta ccattgctg aaataaagac tcagaacttg 8146

<210> 4
<211> 649
<212> PRT
<213> Bos taurus

<400> 4
Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly
1 5 10 15
Val Leu Leu Ala Val Arg Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp
20 25 30
Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
35 40 45
Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly
50 55 60
His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65 70 75 80
Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val
85 90 95
Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
100 105 110
Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp
115 120 125

Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser
 130 135 140
 Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp
 145 150 155 160
 Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys
 165 170 175
 Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
 180 185 190
 Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
 195 200 205
 Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala
 210 215 220
 Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe
 225 230 235 240
 Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu
 245 250 255
 Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg
 260 265 270
 Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala
 275 280 285
 Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
 290 295 300
 Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro
 305 310 315 320
 Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr
 325 330 335
 Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp
 340 345 350
 Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr
 355 360 365
 Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala
 370 375 380
 Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr
 385 390 395 400
 Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu
 405 410 415
 Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro
 420 425 430
 Thr Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala
 435 440 445

Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr
 450 455 460

Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu
 465 470 475 480

Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe
 485 490 495

Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met
 500 505 510

Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln
 515 520 525

Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu
 530 535 540

Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala
 545 550 555 560

Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu
 565 570 575

Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
 580 585 590

Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
 595 600 605

Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln
 610 615 620

Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser
 625 630 635 640

Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 645

<210> 5
 <211> 8143
 <212> ADN
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> CDS
 <222> (30)..(102)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2323)..(2433)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2579)..(2725)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (3801) .. (3935)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (4312) .. (4473)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (4730) .. (5410)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6318) .. (6434)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6678) .. (6762)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6872) .. (7077)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (7185) .. (7272)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (7895) .. (8033)
 <223>

<400> 5
 ggtcttttgggt tgctggaagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac 53
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr
 1 5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctg gct gta ggg acc aca gaa g 102
 Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu
 10 15 20

gtgagtgtgg gatgttggac atgaacaagt gtgaatttgg gggtgcacac ctgctctggt 162
 ttttctctcc ctaaaatgga agatatcagt agtgcttcag gtgtctccca cccatttgat 222
 ttagtgagga catgggcaac tgagctccct ccccatcatga agatttgggt gcatgtgtgt 282
 tcaggcactt gggactgaac ctgaaaacaa ccccatctac ctggatgggt gagagaacag 342
 tatgtctccg tggccctaatt tttgagatgc tctgaatagt gagctggaac atgggtgcca 402
 aggtagtaaa atgagtggaa actcatttag gctttgtctc aggcacttgg gatagggtat 462
 ttaggagata gagaaagata ggagatagga gaaaggagaa agaggatgtg gtattggata 522
 gaagggtaat gaggcacctc atccccctctt tgggatgggc atgggtgaac acagcccagg 582
 cttttgttct ggggctggaa gagacaggca gaaggtctc agctgagcat cacatgaaag 642
 ggctctgggg gattggggcc tcgtgacagg agcaaggcgg gtgggtggg gatggtgaga 702
 gggctctggaa tgtcccgtgc tgctctgagg agggaggatt gggagtggag aaagaatggg 762
 gcatcttatg attctcttgt tcttgtggtg aggtattcag tgggataatt ctagatcctc 822

ccccaaagaga	atcaaccagg	tttctggtac	atgttagaga	tggagtgagg	atagtctgtg	882
atgtgcagaa	atatctacat	tgtaccccag	tgcccccttt	ctctagatcc	ctggctcac	942
agacttcttg	gaacttctcc	ttgatctgac	ttccctcatt	catgggtgca	tttcaagtct	1002
tattctttta	ctatgttcgt	tattgtattc	tggaaatata	ctgttcata	gtgtccaccc	1062
aaggctctta	atatgtttgt	cttacttttt	ggatccagat	ttttaaaatc	ataagaagac	1122
atttttatat	agttcatgaa	attttgcag	gactgagttt	gataattttg	tttagtgtga	1182
attaacattg	tgtttattta	agaaaaaaa	atattttttt	acagaaacct	actgaatttg	1242
taggggtttta	aaataacatg	atgtctggga	tttgcttttg	aatgcttcag	ccaaaaaaca	1302
aacgaacaac	aaaaataaag	gatagataaa	gcaaatgtga	caaaatgctg	atagttgttg	1362
gaccttgggg	agacacatgc	agagccatca	catcactttt	tttcagacat	ctttcttggg	1422
cagttataat	cattttgttt	gtccccactc	ccaattttcta	cttgccctcta	gtccatcctc	1482
ctcactgctt	gccaaagtga	tccttctaaa	acacaaatct	gatcatattc	aaaaagcttt	1542
tgaagggttaa	gttttatggg	atatgccata	tatcagtaca	acaaacaaaa	tcgtctgagg	1602
tgccgttgcc	tacaggataa	agtcctaaat	cctttgcctg	gcactccaag	ccccactct	1662
atcttcttgg	cctcatctct	catgatgtac	atcagccaca	ttgctagtgt	ctgctcatgg	1722
ccttctgcct	agaatgcttt	atgccccagc	caactattta	ctgtcttctt	cagtcgacca	1782
gagtgcatt	tacctgttta	aaatctatca	ttttgttata	cattgtgcat	gtctattatg	1842
gctcatatta	agcaatgcct	tggattatag	taattttatgt	atatgtctat	ttcatatact	1902
taaactgaa	ccccttcaga	accattttct	tttcattttct	taagttcttt	gcacctagcc	1962
cagtgcctgg	tacgtcgtgg	gtatttcagta	gattaaaatg	cactttaagg	aacttccctt	2022
gttgctccatc	aagtggctaa	ggctctgtgc	tcocaaatga	ggggaccagg	gttcaactctc	2082
aggtcaggga	actagatccc	acagggtcaca	actaagagtt	tgcaagccac	aactaacctga	2142
cctcacatgc	cacaactaat	cgaagatccc	tcgtgctgca	actaagtcct	agtgcagtta	2202
aatatatttt	tttaatgcac	tttgaatgtg	agaatgaatg	atgtgtcaca	gacactgttg	2262
tcccctgaga	agggagttag	taatgatttg	agggccctca	tagtatatct	tccttttttag	2322
ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag ctc aga att						2369
Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile						
30 35 40						
aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa agc cag ggg						2417
Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly						
45 50 55						
cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc agggaggata tgggtggaaat						2473
Pro Asp Cys Trp Arg						
60						
gggtgggggag gggaacgggg ttgaatgtac ttaggaagat aggggaaggaa aaggcataca						2533
gggaggagaa gccaggagc taattaatgc agctgccctt ttcag gt ggc cac ata						2589
Gly Gly His Ile						65
tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg att ggg gca aat gct						2637
Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala Asn Ala						
70 75 80						
tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc caa aag gtg ctg cca						2685
Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val Leu Pro						
85 90 95						
gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc atc aat g gtgagtacct						2735
Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn						
100 105 110						
ctccgcctcc ttcccaaggt ccagaatccc tggatatccc aatgagctca aggaatcctc						2795
ctcctctttt tttttttttt tttttacaaa ttatatatgt aacacatatt cactgcagaa						2855
aaattagaaa acacagataa accaaaaaga aaaaaaatta tagttcccca aatggggcac						2915
agaagaccca gtggacatag aagttggata gacttggatt taaactgggt accagtatgt						2975
gaccctggac aagtcactga attgtttttgt tcttcattc ccttatctat agaatgggga						3035

tgataaacact	ttaaaaggtt	cttgtaagga	ttaaaatgtg	ataatatata	aagatttttag	3095
cataatgcct	gccctgtgct	gtgcttagta	ccttagttta	gacgctttgc	aaccccatgg	3155
actgtagccc	accaggctcc	tctgtccatg	tggattctgc	aggcaagaat	actggagtg	3215
gtcaccatgc	actcctccag	gggatcttcc	caactcaggg	atcgaaccca	ggtcctagcc	3275
tacagtatta	attgatgctg	ttattttttac	ttttatccca	ctagctagag	cacatcatcc	3335
tagacatttt	gatacatggc	ctaccaattt	gtgtccagtg	taagaatata	catgtgtgtg	3395
ctcagtggct	cagtcgtgtc	tgactctttg	caaccccatg	gactgtagcc	cgcgaaagct	3455
cctctgccc	tgggattgcc	cagccaagaa	tactggagca	ggttgccatt	tcttcctcca	3515
ggggatcttt	caacacaggg	attgaatcct	tgtctcctgt	gtttcctgca	ttggcaggtg	3575
tattctttac	cactgagcca	cctgggaaac	cccttaagta	tatacacata	aatcttttat	3635
agtttccatt	ctcccttcta	ccactccaaa	taggttatac	caaggagaat	gtattttggt	3695
agctaggcag	tattcctgga	gcccctctct	gggagtcatg	ttaaagggtt	tgggtgtacag	3755
tgaggaatgc	cagggattga	gggagacttg	ctgtcttctt	ttcag gg	agc cag gtg	3811
				Gly Ser Gln Val		
tgg gga gga	cag ctg gta	tat ccc caa	gaa cct gat	gat acc tgc	atc	3859
Trp Gly Gly	Gln Leu Val	Tyr Pro Gln	Glu Pro Asp	Asp Thr Cys	Ile	
115	120		125		130	
ttc ccc gat	ggg gag ccc	tgc cct tct	ggc cct cta	tct cag aaa	aga	3907
Phe Pro Asp	Gly Glu Pro	Cys Pro Ser	Gly Pro Leu	Ser Gln Lys	Arg	
	135		140		145	
tgc ttt gtt	tat gtc tgg	aag acc tgg	g gtaagagttt	cccttctctg		3955
Cys Phe Val	Tyr Val Trp	Lys Thr Trp				
	150		155			
gcctgtcatt	cacacttaaa	ttcacttctt	cctacctgat	cccctttctt	ttgggtctcat	4015
ccttaaatcc	tgtgagtttc	cctaattctt	acttccccca	tgactccttc	ctcttccaca	4075
gcacctagtc	aactctatta	tacttctttc	tgggagccct	gctccaatta	tagtcccata	4135
ccatggaccc	tctcataagg	acttttttcc	tgcccaacat	atgcaagctt	aaactctctg	4195
aaataaccat	ccttgataca	tctcctgacc	ttccttctct	ggttccatct	ctaaccctgc	4255
cccagtctcc	tttgaccagt	aacccctctt	cctactcttc	tttccaaaaa	cctcag ac	4313
					Asp	
caa tac tgg	caa gtt ctg	ggg ggc cca	gtg tct gga	ctg agc atc	ggg	4361
Gln Tyr Trp	Gln Val Leu	Gly Gly Pro	Val Ser Gly	Leu Ser Ile	Gly	
	160		165		170	
aca gac aag	gca atg ctg	ggc aca tat	aac atg gaa	gtg act [†] gtc	tac	4409
Thr Asp Lys	Ala Met Leu	Gly Thr Tyr	Asn Met Glu	Val Thr Val	Tyr	
	175		180		185	
cac cgc cgg	ggg tcc cag	agc tat gtg	ccc ctc gct	cac tcc agt	tca	4457
His Arg Arg	Gly Ser Gln	Ser Tyr Val	Pro Leu Ala	His Ser Ser	Ser	
	190		195		200	
gcc ttc acc	att act g	gtaaggactg	aggaggggac	aaggccagtt	gcagggcagg	4513
Ala Phe Thr	Ile Thr					
205						
agaaggtggg	gaggctgggc	tggacaggaa	aggggaaaga	ggaaatgggtg	tgtaacctta	4573
caggggcaga	accaggaaga	tgtgggcaga	gggatgtggg	gcttggagcc	cgtgaagggc	4633
caggcagctt	gggttgggtg	aaaaatatgg	ctgtgaaaga	agaagctgac	agaaagaaga	4693

acttatgggtt ctcactttct ctgactccaa tcccag	ac	cag	gtg	ccc	ttc	tct		4746
	Asp	Gln	Val	Pro	Phe	Ser	215	
gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga agg aac aag cgc ttc								4794
Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe							230	
	220						225	
ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag ctc cat gat ccc agt								4842
Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser							245	
	235						240	
ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc tgg gac ttt ggt gac								4890
Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp							260	
	250						255	
agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg gtc act cac act tac								4938
Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr							275	
	265						270	
cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg gtg ctg cag gct gcc att								4986
Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile							295	
	280						285	
cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca ggc act aca gat agg								5034
Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg							310	
	300						305	
cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca gct ggc caa gtg cct								5082
His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro							325	
	315						320	
act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag gtg cca act gca gag								5130
Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu							340	
	330						335	
gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc aca gag gat gta ggt								5178
Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly							355	
	345						350	
acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc tta agt aca aca cca								5226
Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro							375	
	360						365	
gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg aca cct gaa gtg tca								5274
Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser							390	
	380						385	
act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag gga aca act cca gag								5322
Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu							405	
	395						400	
ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act cct gag cct gcg ggt								5370
Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly							420	
	410						415	
tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt act gca g gtaagggggc								5420
Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly Thr Ala							435	
	425						430	

caccatgaat	gagttcatag	aggtggggca	tttgtcacag	ctctgaagac	ctgaaagaat	5480
tgctcaggac	ccagatgtta	ctcaatcctt	agcttagcag	tggagtcctc	tcagaatctt	5540
cactgggttt	aaaacccct	aagtccctct	taatggcaca	gaatagatcc	agagttcagg	5600
aaaccagggt	cttctcctag	gccaggggta	gagagcttat	tctctcttcc	tgaagagaag	5660
ttcaggaagc	agtgtgtgat	catttggtgg	tgggtgctcag	tcatgtctga	ctctttgtga	5720
cctcatggac	tatggcccac	caggctcctc	tgtccataga	attctccagg	caagaacact	5780
ggagtgggtg	gccatttcct	tctccagggg	atcttccctg	cccagggatt	aaacccgaat	5840
tggcaggtgg	attctttacc	cgagccacct	agaaagtccc	atgtgatcat	tagataatac	5900
ttatacctca	ttttctgatt	aagtgtaaac	acagaaatct	ttctgacacc	acttcccacc	5960
cctggattcc	catcccaaag	taggtttacc	tgggaattgtg	gtaggaatac	taaaaagga	6020
gaagtgagat	agtgacacta	tgacttaaca	catgtcaaat	gtctgaccca	ggacctggca	6080
cagtgtaggg	tgtgataaac	atcttgggatg	tctaaaattc	tgactctaac	cctgtgactc	6140
tggggcagtc	atcttctctg	ggcctttctt	tatcttaaaa	aatgagagtt	tccagctctt	6200
gtctgattct	aagcctggat	ccagtagctc	tgactctacc	tggaaaaatg	cttggtgggc	6260
ctgttttcag	gttagtcatt	tgctttttga	ctttgcctct	ttaatcctct	cctccag	6317
gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc acc tta gtc ctg gag						6364
Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Thr Ala Thr Leu Val Leu Glu						
	440		445		450	
aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat cgc tat ggc tcc ttt						6412
Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr Gly Ser Phe						
	455		460		465	
tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtcttg cctacattgt ccgtaagctg						6464
Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val						
	470		475			
gtggaggagg	gcgtgtgctg	cttaggggtg	cccagtgga	gcacaccttg	gaaggaatta	6524
ctcacctgga	caaggagaat	accagatcc	caggggttcc	atatgaaggc	agaatgggag	6584
tagggaggca	gcccaggagc	cttcctggcc	atgggccttg	ggggaggata	agtagaggag	6644
tctcagactt	aaaaaaatct	tgcaactttg	cag ag ggt att gag agt gct gag			6697
			Gln Gly Ile Glu Ser Ala Glu			480
atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga gat gca ttt gag ctg act						6745
Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu Thr						
	485		490		495	
gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc cacgggtgcc ctgagaactc						6792
Val Ser Cys Gln Gly Gly						
	500					
ctgggggtgac	tgctgtcctg	ttctctgggtg	tctagtgtcc	cttcccagat	tccctgacgt	6852
aagctgacat	ctctcccag	g cta ccc aag gaa gcc tgc atg gac atc tca				6902
		Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Asp Ile Ser				
		505		510		
tgc cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg tgt cag cct gtg ccc						6950
Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val Pro						
	515		520		525	530
ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag gta ctg aag ggt ggc						6998
Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu Lys Gly Gly						
	535		540		545	
tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct gat gcc aat agc ctg						7046
Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala Asn Ser Leu						
	550		555		560	

gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g gtaggtagtt ggacaagagg 7097
Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro
565 570

taggatgaag acacggggag atggttagagg ttacctacta gaggaagcag aactgaatg 7157

cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa gca ggc ctc agg cag gct 7210
Gly Gln Glu Ala Gly Leu Arg Gln Ala
575 580

cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta aca gct ttg ttg ctt gca 7258
Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Thr Ala Leu Leu Leu Ala
585 590 595

tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg ctcccactcc ttaccctt 7312
Ser Leu Ile Tyr Arg
600

attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac caaccctttt gggaaagtgt 7372
agagtccaag aaagagccca gacttgggaag ttcaacaggt ctaggctgca gtcttgctgg 7432
tgggacctg ggggaagtcca ttaacccttc tgagccactg aaaagtagga aacataatac 7492
ctgtcctgtg gggctgtttt cagggtctta gacaatgtga gtaaaacacc tggttctgaa 7552
acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actgttggtta tgaataatat caacagtggg 7612
gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg caaatcccta ggcctggagg 7672
gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtagagg gaaatggta gagcttacca 7732
taaacataag agaggataaa ccctgttggt gagaagagga gggagccagg atcaagacca 7792
agtcaacctg ggttatggtt tagtcttttt ttttagaga agcacaaga ggttgccatt 7852

gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatata ag g cga aga ctt atg 7907
Arg Arg Leu Met
605

aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg cca cac ggt aga acc 7955
Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr
610 615 620

cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct tgc ccc att ggt gag 8003
Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu
625 630 635

agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc tgagtgtct tatgtgaagt 8053
Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
640 645

catgatttac ccaggtggac agcaaggcct gtcttttctc tggcttccc tcagagacta 8113
ccattgcctg aaataaagac tcagaacttg 8143

<210> 6
<211> 648
<212> PRT
<213> Bos taurus

<400> 6
Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly
1 5 10 15 (

Val Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu
20 25 30

Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr
35 40 45

Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly His
50 55 60

Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala Asn
65 70 75 80

Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val Leu
85 90 95

Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly Ser
100 105 110

Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp Thr
115 120 125

Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser Gln
130 135 140

Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp Gln
145 150 155 160

Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala
165 170 175

Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly
180 185 190

Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile
195 200 205

Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu
210 215 220

Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala
225 230 235 240

Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser
245 250 255

Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala
260 265 270

Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln
275 280 285

Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro
290 295 300

Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly
305 310 315 320

Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro
325 330 335

Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val
340 345 350

Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser
355 360 365

Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr
370 375 380

Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val
385 390 395 400

Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val
405 410 415

Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr
420 425 430

Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala Thr
435 440 445

Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg
450 455 460

Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser
465 470 475 480

Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe Glu
485 490 495

Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Asp
500 505 510

Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro
515 520 525

Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu Lys
530 535 540

Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala Asn
545 550 555 560

Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu Ala
565 570 575

Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Thr
580 585 590

Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln
595 600 605

Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln Trp
610 615 620

Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys
625 630 635 640

Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
645

<210> 7
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 7
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttcttctggc tgtagggacc acagaagggtg agtgtgggat gttggacatg 120
 aacaagtgtg aatttggggt tgcacacctg ctctggtttt tctctcccta aaatggaaga 180
 tatcagtagt gcttcagggtg tctcccaccc atttgattta gtgaggacat gggcaactga 240
 gctccctccc cacatgaaga tttgggtgca tgtgtgttca ggcacttggg actg 294

<210> 8
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 8
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttcttctggc tgtaaggacc acagaagggtg agtgtgggat gttggacatg 120
 aacaagtgtg aatttggggt tgcacacctg ctctggtttt tctctcccta aaatggaaga 180
 tatcagtagt gcttcagggtg tctcccaccc atttgattta gtgaggacat gggcaactga 240
 gctccctccc cacatgaaga tttgggtgca tgtgtgttca ggcacttggg actg 294

<210> 9
 <211> 291
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 9
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttctggctgt agggaccaca gaagggtgagt gtgggatgtt ggacatgaac 120
 aagtgtgaat ttgggggttc acacctgctc tggtttttct ctccctaaaa tggaagatat 180
 cagtagtgct tcagggtgtc cccaccatt tgatttagtg aggacatggg caactgagct 240
 ccctccccac atgaagattt ggggtgcatgt gtgttcaggc acttgggact g 291

<210> 10
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Amorce

<400> 10
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg

<210> 11
<211> 30
<212> ADN
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Amorcé

<400> 11
cagtcccaag tgcctgaaca cacatgcacc

reçue le 14/10/03



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W

Vos références pour ce dossier (facultatif)		IFB 03 BT INR SILV	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03/09161	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
UTILISATION DU GENE <i>SILVER</i> POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE 147, rue de l'Université, 75338 PARIS CEDEX 07, FRANCE UNIVERSITE DE LIMOGES Hôtel Burgy, 13, rue de Genève, 87065 LIMOGES CEDEX, FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		OULMOUDEN	
Prénoms		Ahmad	
Adresse	Rue	3, rue Xavier Bichat	
	Code postal et ville	87350 PANAZOL	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		JULIEN	
Prénoms		Raymond	
Adresse	Rue	20, avenue Foucaud	
	Code postal et ville	87000 LIMOGES	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LAFORET	
Prénoms		Marie-Pierre	
Adresse	Rue	16, rue Gay Lussac	
	Code postal et ville	87350 PANAZOL	
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 10 octobre 2003 Charles DEMACHY, Mandataire 422.5/PP170	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2./2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260895

Vos références pour ce dossier (facultatif)		IFB 03 BT INR SILV	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03/09161	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
UTILISATION DU GENE <i>SILVER</i> POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE 147, rue de l'Université, 75338 PARIS CEDEX 07, FRANCE UNIVERSITE DE LIMOGES Hôtel Burgy, 13, rue de Genève, 87065 LIMOGES CEDEX, FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LEVEZIEL	
Prénoms		Hubert	
Adresse	Rue	4, rue Fitz James	
	Code postal et ville	87000 LIMOGES	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 10 octobre 2003 Charles DEMACHY, Mandataire 422.5/PP170 	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.